

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA PAULA DA SILVA

COMPLEXOS DE RUTÊNIO (II) CONTENDO LIGANTES AMINOFOSFÍNICOS DO TIPO
P-N-P E P-N-PY: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, REATIVIDADE E ATIVIDADE
BIOLÓGICA

CURITIBA

2016

JULIANA PAULA DA SILVA

COMPLEXOS DE RUTÊNIO (II) CONTENDO LIGANTES AMINOFOSFÍNICOS DO TIPO
P-N-P E P-N-PY: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, REATIVIDADE E ATIVIDADE
BIOLÓGICA

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química,
Programa de Pós-Graduação em Química,
Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal
do Paraná.

Orientador: Professor Dr. Márcio Peres de
Araujo.

CURITIBA

2016

SI586c

Silva, Juliana Paula da

Complexos de rutênio (II) contendo ligantes aminofosfínicos do tipo P-N-P E P-N-PY: síntese, caracterização, reatividade e atividade biológica / Juliana Paula da Silva. – Curitiba, 2016.
149 f. : il. color. ; 30 cm.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2016.

Orientador: Márcio Peres de Araujo.

1. Rutênio. 2. Ligantes aminofosfínicos. 3. Címenos. 4. Catálise. I. Universidade Federal do Paraná. II. Araujo, Márcio Peres de. III. Título.

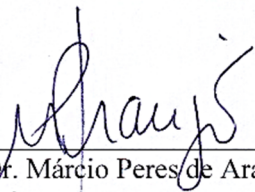
CDD: 540

**COMPLEXOS DE RUTÊNIO (II) CONTENDO LIGANTES
AMINOFOSFÍNICOS DO TIPO P-N-P E P-N-PY: SÍNTESE,
CARACTERIZAÇÃO, REATIVIDADE E ATIVIDADE BIOLÓGICA**

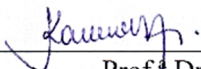
por

JULIANA PAULA DA SILVA


Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:



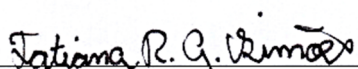
Prof. Dr. Márcio Peres de Araujo
Orientador
Dep. de Química – UFPR



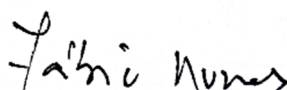
Prof.ª Dr.ª Karen Wohnrath
Dep. de Química – UEPG



Prof. Dr. Laís Rogério Dinelli
Dep. de Química – UFU



Prof.ª Dr.ª Tatiana Renata Gomes Simões
Dep. de Química – UFPR



Prof. Dr. Fábio Souza Nunes
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 09 de março de 2016.

Dedico essa tese aos meus pais, Aroldo e Terezinha por todo o esforço e, especialmente, à minha filha Maria Luiza, por ser meu amor, inspiração e força para seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente ao meu orientador Márcio Peres de Araujo, pela paciência, dedicação e pelo aprendizado ao longo da nossa convivência, desde a iniciação científica.

Prof. Davi Fernando Back pelas análises de difração de raios X de monocristal e pela disposição em nos ajudar, trazendo dados que sempre enriquecem nosso trabalho.

Professora Maria Gabriela Kramer pelos ensaios citotóxicos desenvolvidos no Uruguai, por meio do projeto CAPES/UDELAR.

Professor Fernando Rogério Pavan, da UNESP de Araraquara, pelos ensaios anti-*Mycobacterium tuberculosis* e por ser tão solícito sempre que precisei.

Professora Karen Wohnrath e suas alunas Silvana Machado e Ivelise Dimabarre Lao Guimarães, pelas análises eletroquímicas, pela amizade e pelas discussões.

Professores Flávio Massao Matsumoto, Fábio Souza Nunes e Herbert Winnischofer pela participação na banca de qualificação.

Professores Karen Wohnrath, Luis R. Dinelli, Tatiana Renata Gomes Simões e Fábio Souza Nunes por terem aceitado o convite para participar da banca de defesa de doutorado.

Professora Deryn E. Fogg e seus alunos Carolyn Higman, Adrian Botti, Bianca Van Lierop, Gwen Bailey, Ben Ireland e Justin Lummiss pelo período que passei na Universidade de Ottawa – Canadá, durante o doutorado sanduíche. Sou grata pelo grande aprendizado, pelas discussões, pela disponibilização de equipamentos e reagentes para que eu pudesse realizar meu trabalho.

Ao Leonildo Ferreira e Bernadete Therese Dobginy, pela amizade, discussões e ajuda no laboratório durante o período em que passei na Universidade de Ottawa.

Ao José Luis Rangel-Lopes e Patrícia Leite Cruz pela ajuda, amizade e acolhimento durante o período que passei em Ottawa. Vocês foram a minha família durante um ano e guardo com muito carinho os momentos felizes que passamos juntos no Canadá. Conhecer vocês foi uma das melhores partes da viagem.

Ao professor Francisco de Assis Marques e seus alunos Ricardo Labes, Vinícius

Annies e Marina Krasniak pela disponibilização do GC-MS e ajuda durante as análises.

Cleverson Princival pelas análises de espectrometria de massas e CHN, realizadas na USP.

Ao técnico Thiago José dos Santos, pelas análises de espectrometria de massas realizadas na UFPR.

Prof. Guilherme Lanzi Sassaki e Andresson Barison, pela obtenção e auxílio nos espectros de RMN.

Aos meus pais, Terezinha e Aroldo, e minha irmã Ana Paula, por serem meu apoio, minha base e meu exemplo.

Aos amigos de grupo: Francisco Dinis Fagundes, Patrícia Appelt e Otávio Fuganti: obrigada pela convivência e pelas discussões, tanto científicas quanto pessoais, vocês foram a minha família ao longo desses quase 5 anos e podem ter certeza que, de alguma forma, contribuíram para o enriquecimento do meu trabalho. Agradeço também por tornarem a jornada mais leve e animada. A vida não teria graça sem amigos e a felicidade só é real quando compartilhada.

Aos ex-integrantes do grupo: Lucas Emanuel Aquino dos Santos (o eterno jovem), Santina Rebelo Borges, Guilherme Augusto Barbosa e Deividi Cavarzan, agradeço pela amizade e pelas conversas nos corredores, sempre muito agradáveis.

As amigas do laboratório, Karine Priscila Naidek e Elizangela Cesca, com quem dividi muitos dos meus anseios, preocupações e dúvidas, principalmente na etapa final do doutorado.

Aos alunos de iniciação científica: Fábio, Franco, Luís e Mateus.

À Flavia Gabriela Pinezi, por ser minha amiga, me entender, me ouvir e estar presente não só nos bons momentos, mas também nos mais difíceis. Obrigada por ser alguém tão especial para mim e para minha filha. Você, mesmo que indiretamente, me ajudou muito durante o doutorado.

Aos amigos do Departamento de Química: Ana Cristina Trindade Cursino, Aline Muniz, Diogo Montes Vidal, Daiane Szczerbowski e Michele Colman de Oliveira pelo apoio

e momentos de descontração.

A Johnson Matthew pela doação do $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

A todos os técnicos, amigos e pessoas que torcem pelo meu sucesso e que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento do trabalho.

Aos órgãos de fomento: CAPES e CNPq (bolsa de doutorado sanduíche).

*“A felicidade é um momento
que vale a pena ser vivido, um momento que você não queria que acabasse.”*
Clóvis de Barros Filho

*“Demore o tempo que for para descobrir qual é o seu lugar, mas quando achar não recue
ante nenhum pretexto.”*
Clóvis de Barros Filho

“The good thing about science is that it's true...whether or not you believe in it.”
Neil DeGrasse Tyson

RESUMO

No presente trabalho, quatro ligantes aminofosfínicos do tipo P-N^R-P (R = CH₂py, CH₂Ph, Ph, *p*-tol) foram sintetizados e a reatividade dos mesmos foi avaliada frente a diferentes complexos precursores, tais como [RuCl₂(PPh₃)₃] e [RuCl₂(CO)(dmf)(PPh₃)₂]. Essas sínteses resultaram em duas séries de compostos: [RuCl₂(CO)(P-N^R-P)(PPh₃)] e *trans* – [RuCl₂(P-N^R-P)₂]. Os produtos contendo o ligante carbonilo foram analisados por RMN de ³¹P {¹H} e espectroscopia vibracional na região do infravermelho. Os complexos de fórmula geral *trans* – [RuCl₂(P-N-P)₂] foram caracterizados por de RMN de ³¹P {¹H} e ¹H e a exposição desse composto à luz ambiente durante três dias deu origem ao seu isômero *cis*. Para os complexos *trans* – [RuCl₂(P-N^{CH₂Ph}-P)₂] e *cis*-[RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-N^{CH₂py}-P)] foram obtidos monocristais que confirmaram as estruturas propostas. Posteriormente, ligantes aminofosfínicos do tipo P-N^R-py (R= H, CH₃, CH₂Ph) foram sintetizados. Duas novas séries de complexos foram obtidos a partir da reação entre o precursor [RuCl₂(η⁶-*p*-cimeno)]₂ e os ligantes P-N^R-P e P-N^R-py. A série 1 consiste em quatro complexos com fórmula geral [RuCl(η⁶-*p*-cimeno)(P-N^R-P)]⁺ [R = CH₂py (**1a**), CH₂Ph (**1b**), Ph (**1c**), *p*-tol (**1d**)] e a série 2 é formada por três complexos com fórmula geral [RuCl(η⁶-*p*-cimeno)(P-N^R-py)]BF₄ [R= H (**2e**), Me (**2f**), CH₂Ph (**2g**)]. Para a série 1 foram isolados complexos com BF₄⁻ e com PF₆⁻ como contra íon. Os compostos das séries 1 e 2 foram caracterizados por RMN de ³¹P {¹H} e ¹H, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectrometria de massas, condutividade molar, análise elementar e difração de raios-X. Para os complexos da série 1 foram realizados experimentos de voltametria cíclica a fim de entender o comportamento eletroquímico dos compostos. Além disso, foi avaliada a reatividade desses complexos frente a moléculas pequenas tais como: CH₃CN, DMSO e NaOMe, a fim de investigar as reações de substituição. Os complexos da série 1 foram testados como catalisadores em reações de redução da acetofenona e tiveram o seu potencial citotóxico avaliado frente a duas linhagens de células cancerígenas (MDA-MB 231 e HeLa). Esses mesmos compostos também foram testados como agentes anti-*Mycobacterium tuberculosis*.

Palavras-chave: rutênio, ligantes aminofosfínicos, cimeno, catálise, atividade biológica.

ABSTRACT

In this study, four P-N^R-P (R = CH₂py, CH₂Ph, Ph, *p*-tol) aminophosphine ligands were synthesized and their reactivity was evaluated with different ruthenium precursors complexes, such as [RuCl₂(PPh₃)₃] and [RuCl₂(CO)(dmf)(PPh₃)₂]. These syntheses resulted in two series of compounds: [RuCl₂(CO)(P-N^R-P)(PPh₃)] and *trans*-[RuCl₂(P-N^R-P)₂]. The products containing carbonyl ligands were analyzed by ³¹P {¹H} NMR and vibrational spectroscopy in the infrared region. The complexes with general formula *trans*-[RuCl₂(P-N-P)₂] were characterized by ³¹P NMR {¹H} and ¹H and it was found that upon exposure to white light for 3 days gave the *cis* isomer. The slow evaporation of a DCM solution containing the complex *trans*-[RuCl₂(P-N^{CH₂Ph}-P)₂] and *cis*-[RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-N^{CH₂py}-P)] yielded suitable single crystals and their DRX analysis confirmed the proposed structure. Subsequently, P-N^R-py (R = H, CH₃, CH₂Ph) type aminophosphine ligands were synthesized. Two new series of complexes were obtained from the reaction between the precursor [RuCl₂(η⁶-*p*-cymene)]₂ with P-N^R-P and P-N^R-py ligands. The series 1 consists in four complex with general formula [RuCl(η⁶-*p*-cymene)(P-N^R-P)]⁺ [R = CH₂py (1a), CH₂Ph (1b), Ph (1c), *p*-tol (1d)] and the series 2 is formed by three complex with general formula [RuCl(η⁶-*p*-cymene)(R-N^R-py)]⁺ [R = H (2e), Me (2f), CH₂Ph (2g)]. The compounds of both series were characterized by ³¹P {¹H} and ¹H NMR, vibrational spectroscopy in the infrared region, mass spectrometry, molar conductivity, elemental analysis and X-ray diffraction. For complexes of series 1, cyclic voltammetry experiments were carried out to understand the electrochemical behavior of these compounds. Furthermore, the reactivity of such complexes was evaluated against small molecules such as CH₃CN, DMSO, and NaOMe in order to investigate ligand substitution. Complexes of series 1 were tested as catalysts for reduction of acetophenone reactions and their cytotoxic potential was evaluated against two cancer cell lines (MDA-MB 231 and HeLa cells). They also were tested as anti-tuberculosis agent.

Keywords: ruthenium, aminophosphine ligands, cymene, catalysis, biological activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação dos orbitais envolvidos na ligação M-fosfina.	28
Figura 2 - Catalisador $[\text{RuCl}_2(\text{N-N})(\text{BINAP})]$ desenvolvido por Noyori (A) e catalisador de Grubbs $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2(\text{CHPh})]$ (B).	30
Figura 3 - Representação estrutural da auranofina.	31
Figura 4 – Transferência de hidrogênio para a redução de cetonas catalisada por complexos de rutênio.	32
Figura 5 - Representação da transferência de H_2 ao substrato (A) pelo mecanismo de esfera externa e (B) pelo mecanismo de esfera interna.	32
Figura 6 - Representação do equilíbrio entre a forma mono e bidentada de um ligante hemilábil genérico.	33
Figura 7 - Representação do estado de transição formado pela aproximação entre o quadrupolo do complexo e o dipolo da ligação $\text{C}=\text{O}$	33
Figura 8 - Representação da interação entre a hidroxila do ligante bipyridínico e o metanol na estrutura de raios-X do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{dhbp})]\text{Cl}$ (A) e proposta de mecanismo envolvendo a interação entre a hidroxila do ligante dhbp com o substrato (B).	34
Figura 9 - Reatividade do complexo de $[\text{Pt}(\text{P-P})(\text{PN})]^{2+}$ em atmosfera de $\text{H}_2(\text{g})$ (adaptado de [23])	35
Figura 10 - Representação estrutural do catalisador de Grotjahn e o mecanismo de isomerização de olefinas assistida por um ligante PN derivado do imidazol (adaptado de [24]).	35
Figura 11 - Representação dos ligantes bifosfinicos do tipo $\text{P}-(\text{C})_n\text{-P}$	36
Figura 12 - Representação estrutural genérica de um ligante aminofosfínico e as características que podem ser moduladas em função da natureza do substituinte R ligado ao nitrogênio.	36
Figura 13 - Comparação da rota sintética para obtenção de ligantes $\text{P-C}_n\text{-P}$ versus $\text{P-N}^R\text{-P}$	37

Figura 14 - Representação dos possíveis modos de coordenação para um ligante aminofosfinico P-N-P: (i) monodentado, (ii) em ponte e (iii) bidentado.	37
Figura 15 - Exemplos de ligantes fosfínicos monodentados obtidos a partir da substituição de apenas um dos hidrogênios da amina primária.	38
Figura 16 – Representação dos modos de coordenação do ligante PPh ₂ NHpy.	38
Figura 17 - Estrutura genérica dos complexos de fórmula geral [Mo(CO) ₅ (L)].	39
Figura 18 - Representação da reatividade do ligante PPh ₂ NHpy em complexos de Pt(II) [34].	41
Figura 19 - Representação dos complexos de Ru, Rh e Ir obtidos a partir da reação com o ligante fosfínico derivado da furfuril metil amina e os valores de TOF otidos para cada catalisador em reações de redução da ciclohexanona [40].	42
Figura 20 - Representação estrutural dos fármacos de Platina aprovados para uso clínico mundial (superior) ou regionalmente (inferior) [68].	43
Figura 21 - Representação da faixa de velocidade de troca de ligante para alguns metais de transição. (adaptada de [64])	44
Figura 22 - Representação estrutural dos complexos de rutênio com potencial anticancerígeno: NAMI A e KP1019.	45
Figura 23 - Representação dos complexos Ru-areno com potencial anticancerígeno: RM175 e RAPTA-C.	46
Figura 24 – Representação dos fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da tuberculose [71].	47
Figura 25 - Representação do mecanismo de ativação da isoniazida livre (I) e coordenada ao Fe (II) [74].	49
Figura 26 - Representação do sistema utilizado nos testes catalíticos.	52
Figura 27 - Reação de óxido-redução do WST - 8 frente ao metabolismo celular.	53
Figura 28 - Reação de óxido-redução da resazurina frente ao metabolismo celular dando origem à resorufina.	55
Figura 29 - Representação do rearranjo da forma P-N-P para a N=P-P para os ligantes aminofosfínicos.	68

Figura 30 – Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) para os ligantes $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P}$ sintetizados no trabalho.	69
Figura 31 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos ligantes $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P}$ (A) e $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P}$ (B).	70
Figura 32 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos ligantes $\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-P}$ (A) e $\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-P}$ (B).	70
Figura 33 – Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) dos complexos P3 e P4.	73
Figura 34 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) da mistura contendo os produtos P1 e P2.	74
Figura 35 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) da mistura contendo P1 e P2 com regiões expandidas e atribuição dos sinais. * A representação dos acoplamentos foi realizada para o isômero trans, porém as mesmas relações se aplicam para o isômero cis.	75
Figura 36 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos complexos P3 e P4.	76
Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura contendo os complexos P1 e P2.	77
Figura 38 – Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) dos complexos da série cis- $[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$	78
Figura 39 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos complexos cis- $[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$. * CH_2Cl_2 , **MeOH.	79
Figura 40 - Representação ORTEP da estrutura determinada por difração de raios-X do complexo P3 com elipsóides com 30% de probabilidade.	80
Figura 41 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) do complexo cis - $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{P-P}^{\text{py}})]$ (P6) (a designação cis refere-se à posição dos ligantes cloro na estrutura).	83
Figura 42 – Espectros vibracionais na região do infravermelho (em pastilha de KBr) para os complexos cis- $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{P-P}^{\text{py}})]$ (P6) e o precursor $\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{dmf})(\text{PPh}_3)_2$	84
Figura 43 - Representação ORTEP (elipsóides com 30% de probabilidade) da estrutura do complexo cis- $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{P-P}^{\text{py}})]$ (P6) determinada por difração de raios-X.	84

Figura 44 - Espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) para os produtos (P6 e P7) formados a partir da reação entre o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{dmf})(\text{PPh}_3)_2]$ e o ligante $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P}$ seguindo a rota M4.....	86
Figura 45 - Espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) do complexo $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P})]$ (P8) (A) e espectro do composto exposto à luz por 1 dia (mistura entre P8 e P9) (B).	87
Figura 46 - Espectros vibracionais na região do infravermelho (pastilha de KBr) para o composto $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P})]$ (P8) e precursor $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{dmf})(\text{PPh}_3)_2]$.88	
Figura 47 - Espectro de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CDCl_3) para os complexos catiônicos 1a. BF_4 , 1b. BF_4 , 1c. BF_4 e 1d. BF_4	89
Figura 48 - Espectros de RMN de ^1H (600 MHz, CD_2Cl_2) dos complexos 1a. BF_4 (A) e 1b. BF_4 (B).....	90
Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos complexos 1c. BF_4 (A) e 1d. BF_4 (B).....	91
Figura 50 - Região dos espectros de massas (em CH_2Cl_2) dos complexos 1a. BF_4 e 1b. BF_4 onde aparece o pico referente ao íon molecular.	92
Figura 51 - Região expandida dos espectros de massas (em CH_2Cl_2) dos complexos 1c. BF_4 e 1d. BF_4 onde aparece o pico referente ao íon molecular.....	92
Figura 52 - Espectro de massas do complexo 1a. BF_4 demonstrando os fragmentos gerados a partir do íon molecular.	93
Figura 53 – Representação ORTEP das estruturas de raios-X dos complexos 1a. PF_6 , 1b. BF_4 , 1c. BF_4 e 1d. PF_6 (elipsóides com 30% de probabilidade). Os átomos de hidrogênio e o os contra-íons foram omitidos para facilitar a visualização das estruturas.	96
Figura 54 - Voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P})]\text{BF}_4$ a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl ; velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{ Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$	98
Figura 55 - Voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P})]\text{BF}_4$ (1a. BF_4) a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl ; velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{ Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$. (A): faixa negativa e (B) faixa positiva.....	99

Figura 56 - Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P})]\text{BF}_4$ a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl ; velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{ Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$. Varredura da faixa de potencial de 1.3 a -1.8 V.	100
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz) dos complexos $[\text{RuCl}(\text{OMe})(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P}, \kappa^1 \text{P})]$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{py}$ e CH_2Ph . *espécie desconhecida.	102
Figura 58 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos complexos $[\text{RuCl}(\text{OMe})(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P}, \kappa^1 \text{P})]$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{py}$ (A) e CH_2Ph (B). $^*\text{CH}_2\text{Cl}_2$	103
Figura 59 – Gráfico com os valores de porcentagem de conversão em função do tempo para os complexos $1^{\text{a}}.\text{BF}_4$ e $1^{\text{b}}.\text{BF}_4$	104
Figura 60 – Representação dos possíveis mecanismos propostos para o catalisador $1^{\text{a}}.\text{BF}_4$	105
Figura 61 - Representação dos possíveis mecanismos de ação do complexo $1^{\text{b}}.\text{BF}_4$ durante a catálise	106
Figura 62 – Gráfico de viabilidade celular das células MDA MB 231 em ensaios citotóxicos com os complexos da série 1 em concentrações de 10, 20, 50 e $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$	107
Figura 63 – Gráfico de viabilidade celular das células HeLa em ensaios citotóxicos com os complexos da série 1 em concentrações de 10, 20, 50 e $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$	108
Figura 64 - Representação estrutural do complexo $1^{\text{b}}.\text{PF}_6$ e outras espécies “Ru-cimeno” com potencial citotóxico frente às linhagens de célula MDA-MB 231 ou HeLa. [116-118]	109
Figura 65 - Representação através dos gráficos de barras da viabilidade celular pela concentração de complexo.	112
Figura 66 - Espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz) dos ligantes $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-py}$ obtidos em CH_2Cl_2	115
Figura 67 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) dos ligantes $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-py}$ obtidos em CDCl_3	115
Figura 68 - Espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz) dos complexos $2^{\text{e}}.\text{BF}_4$, $2^{\text{f}}.\text{BF}_4$ e $2^{\text{g}}.\text{BF}_4$ obtidos em CH_2Cl_2	117
Figura 69 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) dos complexos $2^{\text{e}}.\text{BF}_4$, $2^{\text{f}}.\text{BF}_4$ e $2^{\text{g}}.\text{BF}_4$ em CDCl_3	118

Figura 70 - Espectros de HR-MAS mostrando o pico referente ao íon molecular para os complexos da série 2.....	119
Figura 71 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) em CDCl_3 do complexo $2\text{e}.\text{BF}_4$ na ausência (superior) e presença de D_2O (inferior).	120
Figura 72 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) dos complexos $2\text{e}.\text{BF}_4$ e 2h em CDCl_3	122
Figura 73 - Representação ORTEP das estruturas obtidas por difração de raios-X para os complexos $2\text{e}.\text{BF}_4$ e $2\text{f}.\text{BF}_4$ (elipsóides com 30% de probabilidade). Hidrogênios e contra-íon foram omitidos para melhor visualização.	123
Figura 74 - Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P})]\text{BF}_4$ a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl , velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$	147
Figura 75 - Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-P})]\text{BF}_4$ a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl , velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$	148
Figura 76 - Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-P})]\text{BF}_4$ a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl , velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$	149

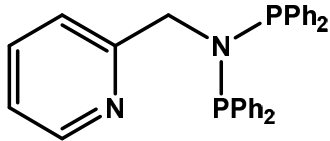
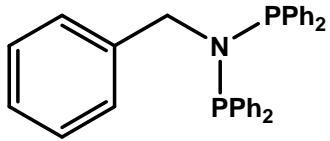
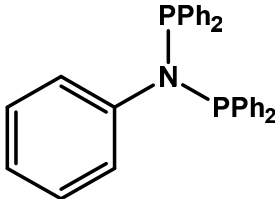
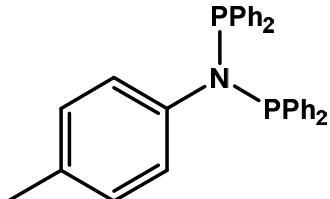
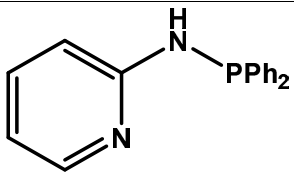
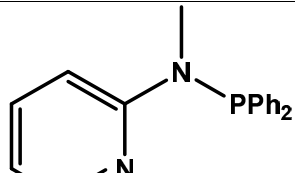
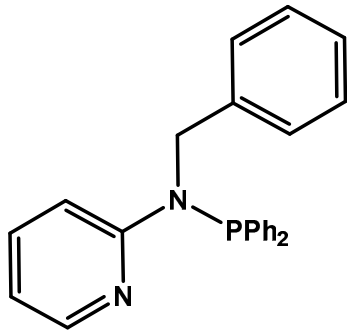
LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores comerciais dos metais do grupo da platina (\$/oz t)	29
Tabela 2 - Valores de distância de ligação e ν_{N-N} para complexos de fórmula geral $[Ru(N_2)(L)_n]$, $n=2$ para $L = P-N-P$, dppe, depf e $n=4$ para $L = PMePh_2$ [38].....	40
Tabela 3 - Principais valores de distância e ângulo de ligação para o complexo P3.	80
Tabela 4 - Valores de distância e ângulos de ligação para o complexo cis- $[RuCl_2(CO)(PPh_3)(P-P)^{py}]$ (P6)	85
Tabela 5- Valores de distâncias e ângulos de ligação para os complexos 1a.PF ₆ , 1b.BF ₄ , 1c.BF ₄ e 1d.PF ₆	97
Tabela 6 - Valores de potenciais para os processos E ₁ e E ₃	101
Tabela 7 - Valores de TOF obtidos para os complexos 1a.BF ₄ e 1b.BF ₄	104
Tabela 8 - Valores de IC ₅₀ ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) obtidos para os complexos deste trabalho.	108
Tabela 9 - Valores de IC ₅₀ obtidos para complexos cis- $[RuCl_2(NO)(dppp)(L)]PF_6$ e.....	110
Tabela 10 - Valores de CIM90 para os complexos da série 1.	110
Tabela 11 - Valores de IC ₅₀ frente às células de pulmonares saudáveis e índice de seletividade para os complexos da série 1.....	112
Tabela 12 - Principais valores de distância e ângulo de ligação para os complexos 2e.BF ₄ e 2f.BF ₄	124
Tabela 13 - Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo cis- $[RuCl_2(CO)(P-P)^{py}](PPh_3)]$	142
Tabela 14 - Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo trans- $[RuCl_2(P-N^{CH_2Ph}-P)_2]$	143
Tabela 15 - Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo $[RuCl(\eta^6\text{-p-cimeno})(P-N^{CH_2py}-P)]BF_4$ (1a.PF ₆).....	144
Tabela 16 - Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo $[RuCl(\eta^6\text{-p-cimeno})(P-N^{Ph}-P)]BF_4$ (1c.BF ₄).....	145
Tabela 17 - Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo $[RuCl(\eta^6\text{-p-cimeno})(P-N^{p-tol}-P)]BF_4$ (1d.PF ₆).....	146

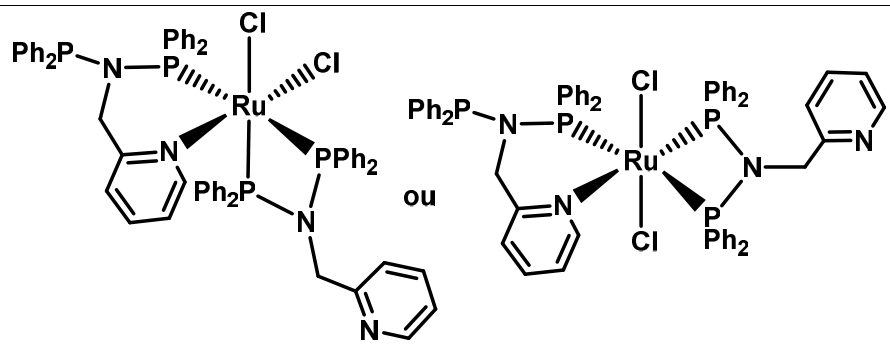
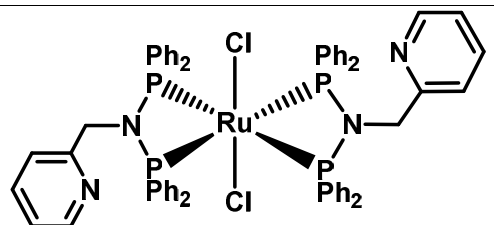
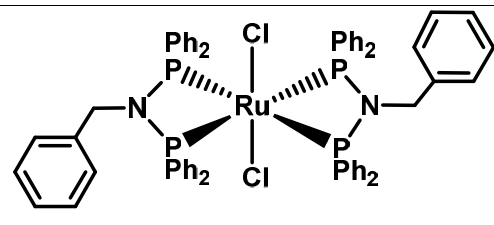
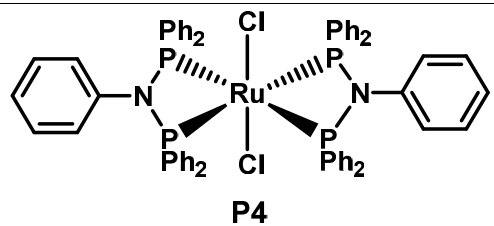
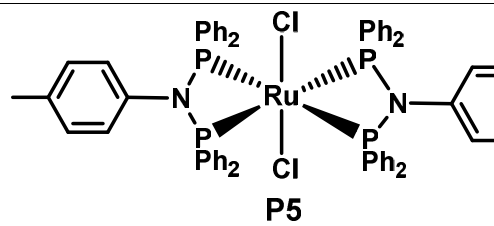
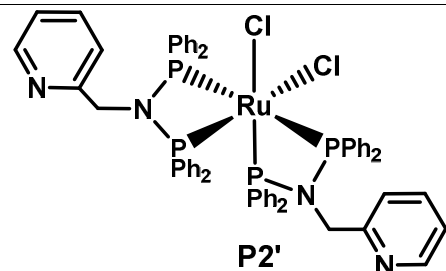
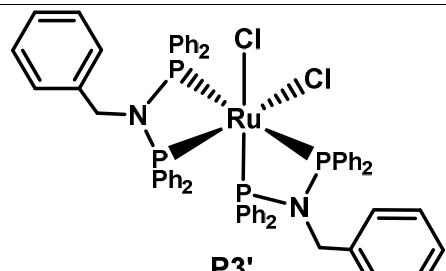
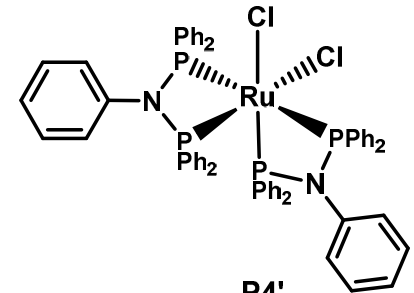
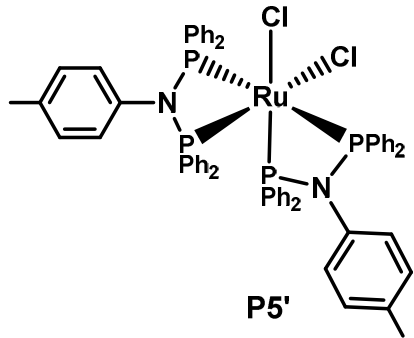
LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rota sintética para obtenção dos ligantes P-N ^R -P.	67
Esquema 2 - Representação da síntese dos complexos com fórmula geral [RuCl ₂ (P-N ^R -P)	71
Esquema 3 - Rota sintética para reação entre o precursor [RuCl ₂ (CO)(dmf)(PPh ₃) ₂] e os ligantes P-N-P com R = CH ₂ py e CH ₂ Ph.....	82
Esquema 4 - Rota sintética para obtenção dos complexos da série 1.	88
Esquema 5 - Representação da fragmentação e valores de m/z para cada um dos complexos da série 1.....	94
Esquema 6- Representação tentativa das espécies formadas nos processos redox da série de complexos da série [RuCl(η ⁶ -p-cimeno)(P-N ^R -P)] ⁺	101
Esquema 7 - Rota sintética para obtenção dos ligantes P-N ^R -py.	114
Esquema 8 - Rota sintética para obtenção dos complexos da série 2 a partir do precursor [RuCl ₂ (η ⁶ -p-cimeno)] ₂	116
Esquema 9 - Representação da fragmentação e valores de m/z para cada um dos complexos da série 2.....	120
Esquema 10 - Representação das rotas utilizadas para obtenção do complexo neutro 2h.	121

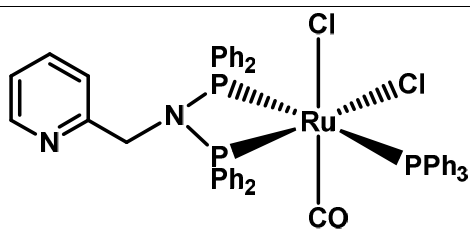
LISTA DE LIGANTES E SIGLAS

Ligantes P-N ^R -P	
 <p style="text-align: center;">P-N^{CH2py}-P</p>	 <p style="text-align: center;">P-N^{CH2Ph}-P</p>
 <p style="text-align: center;">P-N^{Ph}-P</p>	 <p style="text-align: center;">P-N^{p-tol}-P</p>
Ligantes P-N ^R -py*	
 <p style="text-align: center;">P-N^H-py</p>	 <p style="text-align: center;">P-N^{Me}-py</p>
 <p style="text-align: center;">P-N^{CH2Ph}-py</p>	
<p>*Ligante P-N^{CH2Ph}-py: inédito</p>	

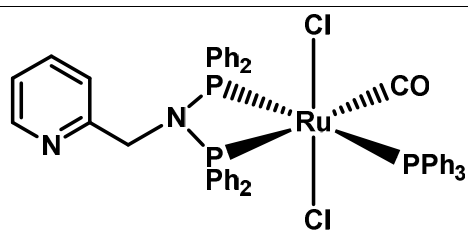
LISTA DE COMPLEXOS E SIGLAS

Série de complexos com fórmula geral $[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$	
 <p style="text-align: center;">P1</p>	
 <p style="text-align: center;">P2</p>	 <p style="text-align: center;">P3</p>
 <p style="text-align: center;">P4</p>	 <p style="text-align: center;">P5</p>
 <p style="text-align: center;">P2'</p>	 <p style="text-align: center;">P3'</p>
 <p style="text-align: center;">P4'</p>	 <p style="text-align: center;">P5'</p>

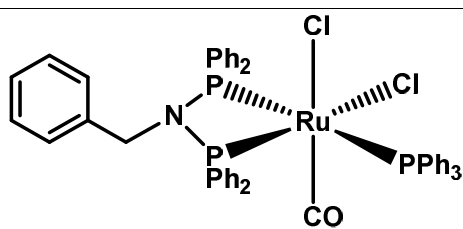
Série de complexos com fórmula geral $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})]$



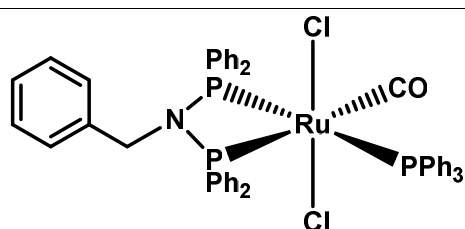
P6



P7



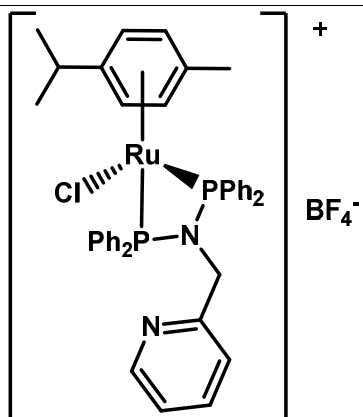
P8



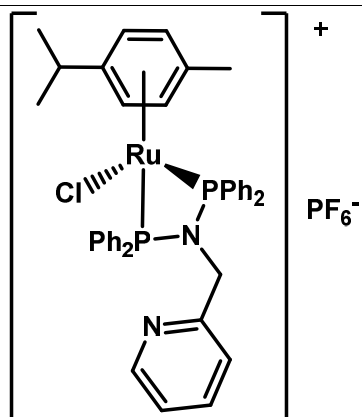
P9

*Todos os complexos, exceto P4 e P4', são inéditos

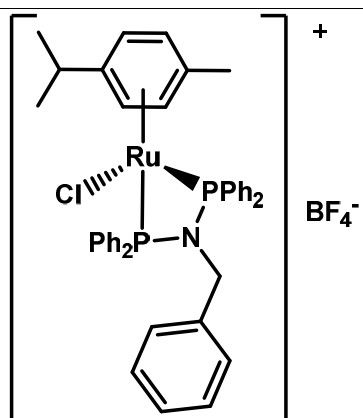
SÉRIE 1*: complexos com fórmula geral $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})]^+$



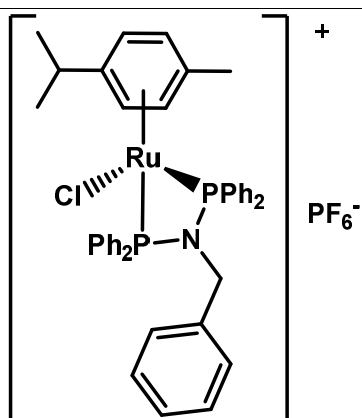
1a.BF₄



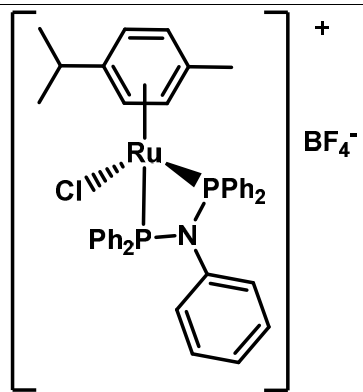
1a.PF₆



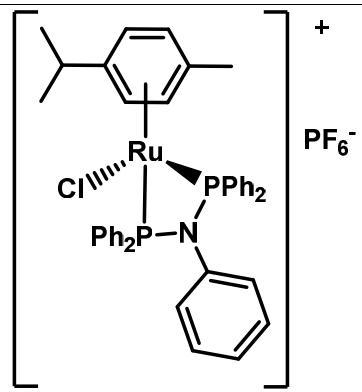
1b.BF₄



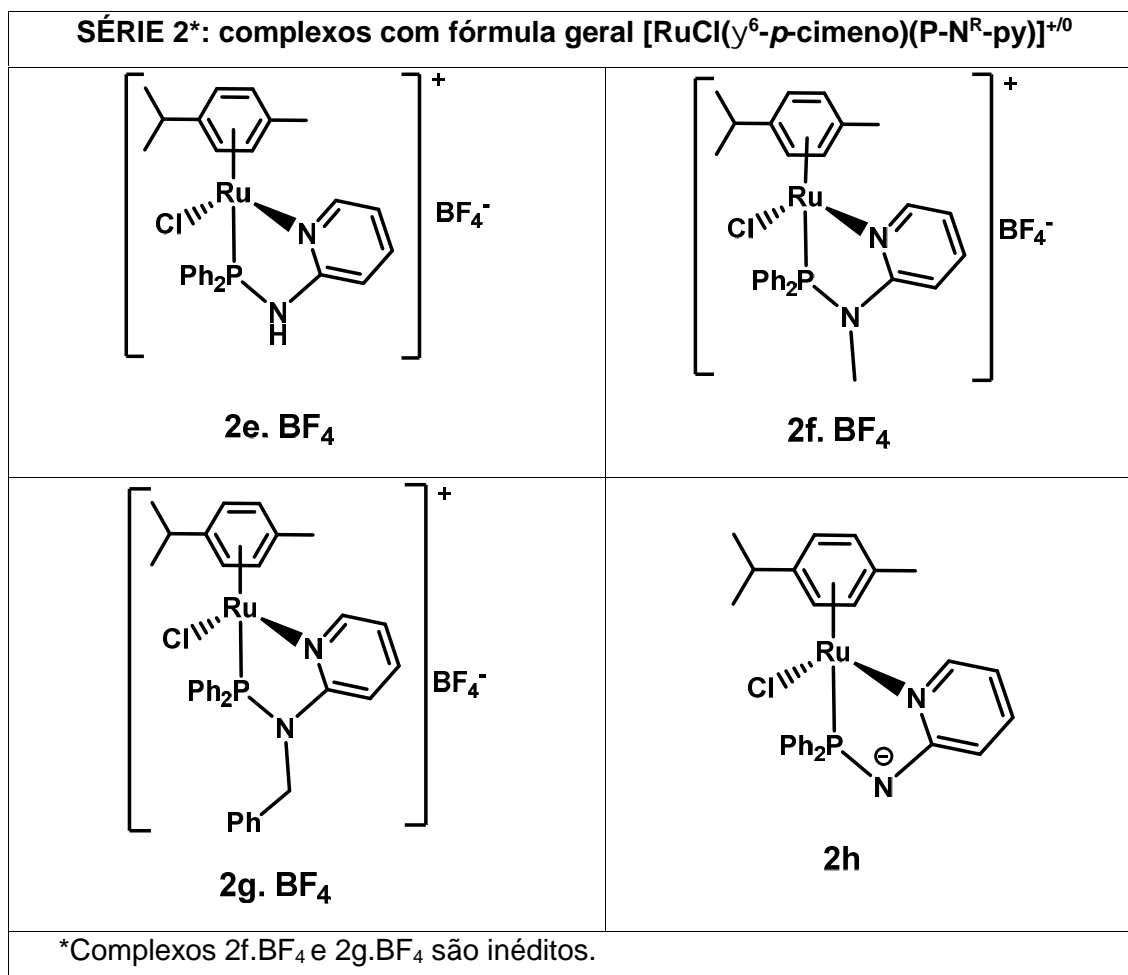
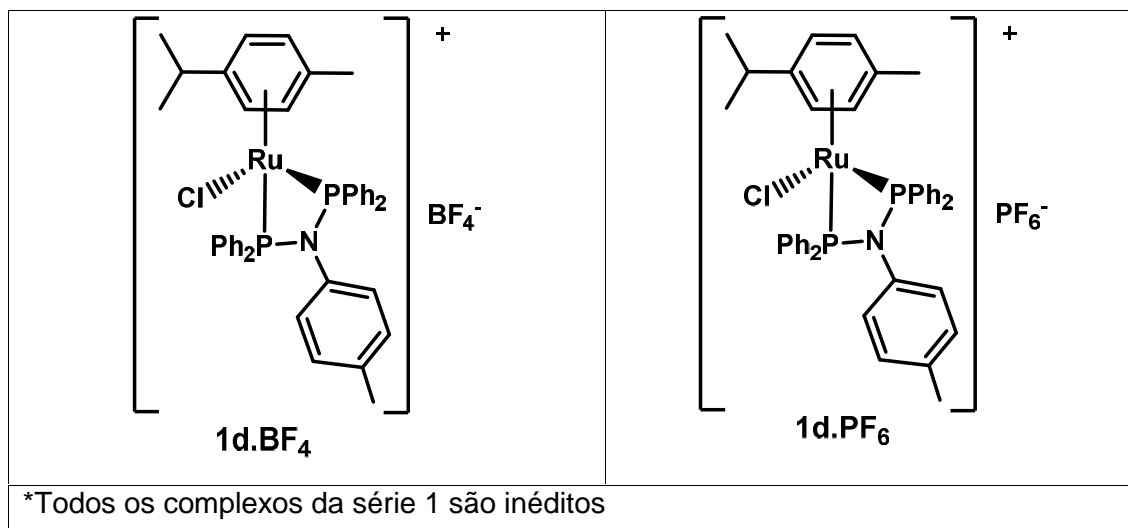
1b.PF₆



1c.BF₄



1c.PF₆



LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

°C - Graus Celsius

RMN de ^1H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ - Ressonância magnética nuclear de fósforo desacoplada de hidrogênio

Å - Angstrom, 10^{-8} cm

ampy - 2-aminometilpiridina

bipy - 2,2'-bipiridina

CDCl_3 – Clorofórmio deuterado

CH_3CN – acetonitrila

CIM – Concentração inibitória mínima

cis - Referente ao isômero de posição *cis* de um composto

Cp – Ciclopentadienila

CW – Catalisador de Wilkinson

d – duplete

DCM - Diclorometano

dd – duplo duplete

ddd – duplo duplo duplete

DMF - Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

Dppa – Difenilfosfino(amina) ou, do inglês, *diphenylphosphine(amine)*

Dppm – Difenilfosfino(metano) ou, do inglês, *diphenylphosphine(methane)*

$E_{1/2}$ – Potencial de meia onda

Et_3N - Trietilamina

Hz - Hertz, ciclos por segundo

IC_{50} - Concentração de droga necessária para inibir 50% da proliferação celular.

Inha – Enoil redutase

Inz - Isoniazida

I_{pa} - Corrente de pico anódico

I_{pc} - Corrente de pico catódico

$i\text{Pr}$ - Isopropanol

IS – Índice de seletividade

J - Constante de acoplamento

KatG – Peroxidase catalase

KBr - Brometo de potássio

m - multiplete

MeOH – Metanol

M-P - Ligação entre um átomo metálico - fósforo

N-N - Ligante N-heterocíclico bidentado genérico

OACD – Albumina bovina, dextrose, catalase e ácido oleico

PCy₃ - Triciclohexilfosfina

Ph - fenil, C₆H₅

P-N^R-P – Denominação genérica dos ligantes aminofosfínicos utilizados neste trabalho contendo dois átomos de fósforo como potenciais átomos doadores.

P-N^R-py - Denominação genérica dos ligantes aminofosfínicos utilizados neste trabalho contendo um átomo de fósforo e um átomo de nitrogênio (da piridina) como potenciais átomos doadores.

PPh₃ – Trifenilfosfina

PR₃ – Denominação genérica para um ligante monofosfínico

PTBA - Perclorato de tetrabutilamônio

P-X – Representação genérica de um ligante híbrido em que um dos átomos doadores é o fósforo

py – piridina

q – quarteto

qt – quinteto

RMN - Ressonância magnética nuclear

s – simpleto

sp – septeto

t – tripleto

TB - tuberculose

trans - Referente ao isômero de posição *trans* de um composto

V - Volts

WST-8 – Sal tetrazólico

δ - Deslocamento químico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	28
1.1. Rutênio e fosfinas: histórico e propriedades gerais	28
1.2. Transferência de hidrogênio ao substrato.....	31
1.3. Catálise assistida pelo ligante ou mecanismo bifuncional metal-ligante	33
1.4. Ligantes aminofosfínicos	36
1.5. Complexos contendo ligantes aminofosfínicos	38
1.6 - Complexos de Ru como agentes citotóxicos: histórico e avanços	42
1.7. Metalodrogas e tuberculose	47
2. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	50
3. OBJETIVOS.....	50
3.1. Objetivo Geral	50
3.1. Objetivos Específicos	50
4. MATERIAIS E MÉTODOS	51
4.1. Reagentes Químicos	51
4.2. – Análise Instrumental	51
4.3. Testes Catalíticos	52
4.4. Ensaios de Atividade Citotóxica	53
4.5. Ensaios de Atividade anti-Mycobacterium tuberculosis e determinação da concentração inibitória mínima (CIM)	54
4.6. Determinação da citotoxicidade (IC ₅₀) dos complexos promissores do teste anti- Mycobacterium tuberculosis utilizando células MRC-5.	55
5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	56
5.1. Síntese dos ligantes P-N ^R -P	56
5.1.1. P-N ^{CH₂py} -P e P-N ^{CH₂Ph} -P	56
5.1.2. P-N ^{Ph} -P e P-N ^{p-tol} -P	57
5.2. Reatividade dos ligantes P-N ^R -P com [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	57
5.2.1. Síntese dos complexos com fórmula geral trans-[RuCl ₂ (P-N ^R -P) ₂] *	58
5.2.2. Síntese dos complexos de fórmula geral cis-[RuCl ₂ (P-N ^R -P) ₂] – Isomerização Fotoquímica.....	59

5.3. Reatividade dos ligantes P-N ^R -P (R = CH ₂ py e CH ₂ Ph) com [RuCl ₂ (CO)(dmf)(PPh ₃) ₂]	60
5.3.1. cis - [RuCl ₂ (CO)(PPh ₃)(P-N ^{CH₂py} -P)] (P6)	60
5.3.2. trans-[RuCl ₂ (CO)(PPh ₃)(P-N ^{CH₂py} -P)] (P7)	60
5.3.3. cis - [RuCl ₂ (CO)(PPh ₃)(P-N ^{CH₂Ph} -P)] (P8)	60
cis - [RuCl ₂ (CO)(PPh ₃)(P-N ^{CH₂Ph} -P)] (P8)	61
5.3.4. trans - [RuCl ₂ (CO)(PPh ₃)(P-N ^{CH₂Ph} -P)] (P9) – Isomerização Fotoquímica	61
5.4. Síntese dos complexos da série 1: [RuCl(η ⁶ -p-cimeno)(P-N ^R -P)] ⁺ R= CH ₂ py (1a), CH ₂ Ph (1b), Ph (1c), p-tol (1d)	61
5.4.1. Reatividade dos complexos [RuCl(η ⁶ -p-cimeno)(P-N ^R -P)]BF ₄ R = CH ₂ py e CH ₂ Ph com NaOMe	63
5.5. Síntese dos ligantes P-N ^R -py	63
5.5.1. Síntese do ligante P-N ^H -py	63
5.5.2. Síntese do ligante P-N ^{Me} -py	63
5.5.3. Síntese do ligante P-N ^{CH₂Ph} -py	64
5.6. Síntese dos complexos da série 2: [RuCl(η ⁶ -p-cimeno)(P-N ^R -py)]BF ₄	64
5.6.1. Síntese do complexo [RuCl(η ⁶ -p-cimeno)(P-N-P)] (2h)	65
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
6.1. Ligantes P-N ^R -P	67
6.1.1. Síntese dos ligantes	67
6.1.1.1. Caracterização por RMN de ³¹ P { ¹ H} e RMN de ¹ H	68
6.2. Complexos de fórmula geral [RuCl ₂ (P-N ^R -P)]	71
6.2.1. Caracterização por RMN de ³¹ P { ¹ H} e RMN de ¹ H	72
6.2.2. Isomerização Fotoquímica	77
6.2.3. Difração de raios-X	80
6.3. Reatividade dos ligantes P-N ^R -P (R = CH ₂ py ou CH ₂ Ph) frente ao precursor [RuCl ₂ (CO)(dmf)(PPh ₃) ₂]	81
6.3.1. Caracterização por RMN de ³¹ P { ¹ H}, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e difração de raios-X	82
6.4. Complexos da série 1: [RuCl(η ⁶ -p-cimeno)(P-N ^R -P)] ⁺	88

6.4.1. Caracterização por RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e ^1H	89
6.4.2. Espectrometria de Massas	91
6.4.3. Condutividade Molar	94
6.4.4. Estruturas de Raios-X	94
6.4.5. Estudos eletroquímicos a partir de análises de voltametria cíclica	97
6.4.6. Reatividade dos complexos 1a.BF ₄ e 1b.BF ₄ com NaOMe	102
6.4.7. Testes Catalíticos frente a Reações de Redução de Cetonas utilizando os complexos 1a.BF ₄ e 1b.BF ₄	103
6.4.8. Testes de atividade Biológica com os complexos da série 1	107
6.4.8.1. Ensaios de Atividade Citotóxica frente às linhagens de células MDA-MB 231 (câncer de mama) e HeLa (câncer de colo de útero)	107
6.4.8.2. Atividade Anti Mycobacterium Tuberculosis	110
6.5. Ligantes P-N ^R -py	113
6.5.1. Síntese dos ligantes P-N ^R -py	113
6.5.2. RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e ^1H	114
6.6. Complexos da série 2: [RuCl(η^6 -p-cimeno)(P-N ^R -py)] ⁺	116
6.6.1. RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e ^1H	116
6.6.2. Condutividade molar	118
6.6.3. Espectro de Massas de alta resolução – HR-MAS	118
6.6.4. Reatividade do ligante P-N ^H -py	120
6.6.5. Difração de raios-X para os complexos 2e.BF ₄ e 2f.BF ₄	122
7. CONCLUSÕES	125
8. PERSPECTIVAS FUTURAS	127
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	128
ANEXO 1 – Informações Acadêmicas	139
ANEXO 2 – Produção Científica	140
APÊNDICE	142

1. INTRODUÇÃO

1.1. Rutênio e fosfinas: histórico e propriedades gerais

Dentro da química de coordenação, a síntese de novos complexos é um tema de grande interesse dos químicos inorgânicos. Nesse sentido, a química dos compostos de rutênio se tornou muito atraente uma vez que este metal é capaz de assumir vários estados de oxidação, que vão de $-II$ (d^{10}) a $+VIII$ (d^0), além de formar compostos com uma variedade de ligantes tais como fosfinas, piridinas, aminas, carbonilos, dentre outros. Os complexos mais comuns apresentam esse metal no estado de oxidação II assumindo uma geometria octaédrica [1]. O ajuste das propriedades eletrônicas e estéricas em tais compostos pode dar origem a características interessantes e os ligantes fosfínicos recebem destaque nesse sentido, pois como possuem características de doador σ e receptor π (Figura 1) são capazes de estabilizar altos e baixos estados de oxidação do centro metálico, além de permitir uma variedade estrutural a partir da modulação dos grupamentos R diretamente ligados ao fósforo. Por exemplo, para as fosfinas PR_3 , $R = H$ ou grupamentos alquílicos, as habilidades π receptoras são baixas tornando-se mais acentuada quando R é um grupo mais eletronegativo. Desta forma, no PF_3 a transferência $P \rightarrow M$ é reduzida enquanto a transferência $Md\pi \rightarrow Pd\pi\sigma^*$ é acentuada, por tal motivo pode-se considerar que PF_3 e CO tem características π receptoras comparáveis [2-3].

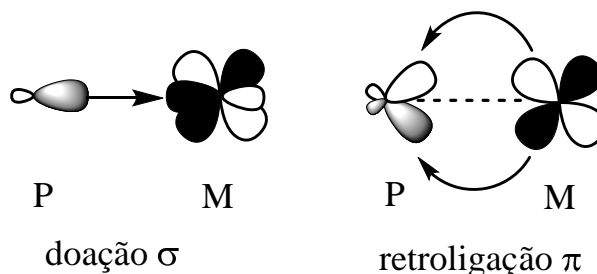


Figura 1 - Representação dos orbitais envolvidos na ligação M-fosfina.

Pode-se dizer que o primeiro evento relevante envolvendo a aplicação de complexos metálicos contendo fosfinas ocorreu logo após a segunda guerra mundial e se deve às publicações de W. Reppe e colaboradores em 1948, mostrando que os compostos de níquel, especialmente o complexo $[Ni(CO)_2(PPh_3)_2]$, eram muito mais ativos que os outros catalisadores de níquel comumente utilizados para a polimerização de olefinas. Um pouco mais tarde, em 1965, ocorreu um dos principais avanços nessa área: a descoberta de um catalisador homogêneo para reações de hidrogenação ativado pela fosfina, $[RhCl(PPh_3)_3]$, denominado de Catalisador de Wilkinson (CW), que é capaz de catalisar a hidrogenação de alcenos em condições brandas de temperatura e a 1 atm de pressão. A

notável atividade desse composto fez surgir o interesse por compostos similares que pudessem ter atividade comparável ou melhor que a do CW, foi então que a química do rutênio começou a emergir e o complexo $[\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3]$ foi sintetizado. Na época, este composto era um dos catalisadores mais ativos em reações de hidrogenação de alcenos, no mesmo período em que começaram a surgir as primeiras fosfinas comerciais [2].

Todos esses fatores, aliados ao menor custo do rutênio se comparado com metais como platina, paládio e ródio e irídio (Tabela 1) [4], tornaram a química do rutênio contendo ligantes fosfínicos muito atraente para aplicação em catálise.

Tabela 1 - Valores comerciais dos metais do grupo da platina (\$/oz t)

Metal	\$/oz t^{a, b}	\$/mol	Sal	\$/5g^c	\$/mol
Platina	923,91	5.796,17	PtCl ₂	619,00	42.397,26
Paládio	509,02	1.742,03	PdCl ₂	292,50	10.559,57
Ródio	652,25	2.158,34	RhCl ₃	1463,00	66.199,10
Irídio	520,00	3.213,84	IrCl ₃	377,00	22.574,85
Rutênio	42,00	136,50	RuCl ₃	198,25	10.272,02

^a<http://www.platinum.matthey.com/prices/price-tables> (Fev. 2016). ^b1 troy oz = 31,10 g. ^ccatálogo Alfa Aesar, 2016.

Ao longo das décadas os compostos de rutênio passaram a ser utilizados como catalisadores em diversos tipos de reações, como hidrogenação, hidroformilação, polimerização, dentre outros [5]. Alguns desses compostos destacam-se, como é o caso do catalisador desenvolvido por Noyori para redução assimétrica de cetonas, o $[\text{RuCl}_2(\text{N-N})(\text{BINAP})]$ (Figura 2A), que apresentou altos valores de excesso enantiomérico em reações de redução de cetonas pró-quirais. Pelo desenvolvimento desse catalisador e por toda contribuição na área de catálise assimétrica, Ryoji Noyori, juntamente com William Knowles e Barry Sharpless foram agraciados com o prêmio nobel de química em 2001 [6]. Outro tipo de reação catalisada em que os compostos Ru-fosfina são muito utilizados é a metátese de olefinas, na qual a fosfina PCy_3 (triciclohexilfosfina) desempenha um papel importante no mecanismo da reação. O desenvolvimento dos catalisadores de Grubbs (Figura 2B) e os estudos envolvendo carbenos e as reações de metátese renderam a Robert Grubbs, Robert Schrock e Yves Chauvin o prêmio nobel em química de 2005. Estes compostos estão entre os mais utilizados para reações de metátese até os dias atuais, já são comercializados e utilizados em alguns processos industriais [7].

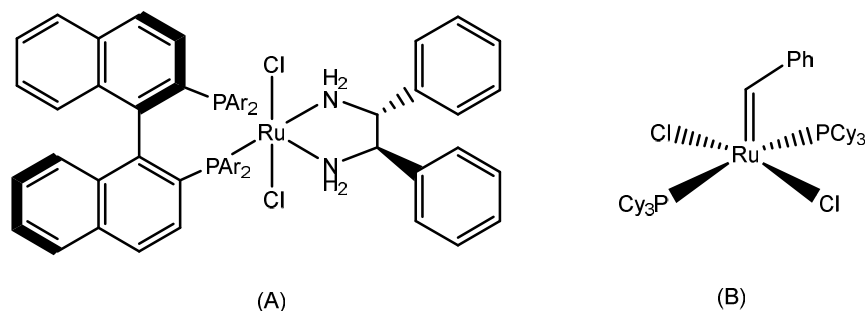
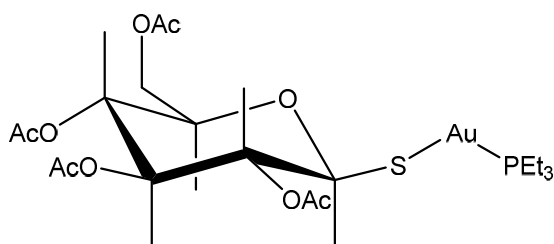


Figura 2 - Catalisador $[\text{RuCl}_2(\text{N-N})(\text{BINAP})]$ desenvolvido por Noyori (A) e catalisador de Grubbs $[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2(\text{CHPh})]$ (B).

Um pouco mais recente é a aplicação de compostos contendo fosfinas na química inorgânica medicinal. A receptividade mais tardia desses compostos nessa área se deve, provavelmente, à maior complexidade do monitoramento desses compostos em meio biológico aliada a toxicidade de algumas fosfinas. Entretanto, em termos farmacológicos a toxicidade pode até ser uma amiga do homem, como é o caso dos agentes quimioterápicos, onde a droga age de forma irreversível, matando as células indistintamente, porém o ideal é que esse processo seja o mais seletivo possível [3]. Assim como citado anteriormente no que diz respeito à catálise, a capacidade que as fosfinas apresentam de estabilizar diferentes estados de oxidação do metal pode ser interessante também para fins biológicos uma vez que alguns mecanismo de ativação do fármaco podem envolver alteração do NOX do centro metálico [8]. Além dessa propriedade, outras características das fosfinas podem ser destacadas, dentre elas:

- O efeito *trans* razoavelmente acentuado que pode levar a formação de compostos facilmente dissociáveis, capazes de gerar um sítio vago. Essa característica pode ser interessante devido a possibilidade de coordenação de uma biomolécula ao centro metálico [3, 9].
- Variação dos substituintes R ligados ao fósforo podem conferir uma alteração tanto nas propriedades doadoras e receptoras π quanto na solubilidade do complexo [10].

Os estudos envolvendo compostos metálicos contendo fosfinas para aplicações biológicas passaram a ter mais destaque a partir da descoberta da auranofina (Figura 3), fármaco utilizado no tratamento de artrite reumatoide. A inserção de um ligante fosfínico resultou em um composto ligeiramente solúvel em água e altamente lipofílico. A característica lipofílica facilita o transporte do composto através da membrana e o torna mais disponível para alterar processos no interior da célula. Essa característica fez com que a auranofina pudesse ser administrada oralmente de maneira eficaz, o que não era possível com seus análogos sem fosfina, que eram altamente hidrofílicos e administrados por injeção intramuscular [3] [11].



AURANOFINA

Figura 3 - Representação estrutural da auranofina.

Além disso, a grande vantagem de se utilizar ligantes fosfínicos também pode ser atribuída a possibilidade de avaliar a reatividade de tais compostos pela técnica de RMN de ^{31}P : uma técnica muito usual nos laboratórios que fornece informações estruturais e eletrônicas. O espectro de ^{31}P pode ser obtido rapidamente uma vez que o fósforo 31 apresenta abundância de 100% e os espectros são, geralmente, fáceis de interpretar. Além disso, existe a possibilidade de se avaliar a interação do fósforo com outros núcleos a partir de experimentos 2D, como HMBC ^{31}P - ^1H , por exemplo [12].

Todos os fatores descritos nos parágrafos anteriores nos mostram que a utilização de ligantes fosfínicos é extremamente útil quando se tem interesse em fazer modelagens racionais na estrutura dos compostos para aplicação tanto na catálise quanto na medicina.

1.2. Transferência de hidrogênio ao substrato

As reações de transferência de hidrogênio para promover a redução de substratos orgânicos são amplamente estudadas dentro da química, devido à sua facilidade de execução [13]. Esta metodologia é muito útil, pois não necessita de reatores (como é o caso das reações clássicas de hidrogenação) e podem ser conduzidas em vidrarias comuns utilizadas diariamente nos laboratórios.

As reações de transferência de hidrogênio podem ser consideradas como uma rota alternativa e complementar às reações clássicas usando hidrogênio molecular. As reações de transferência de hidrogênio apresentam, basicamente, quatro componentes: um substrato insaturado ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, por exemplo), a molécula doadora de hidrogênio, o catalisador e uma base que atue como co-catalisador (Figura 4). As moléculas doadoras de hidrogênio são geralmente o solvente da reação, sendo o isopropanol a molécula mais utilizada, por ser de baixo custo, estável e não tóxico. No entanto, existem outras moléculas que desempenham esse papel, como por exemplo o ácido fórmico [14].

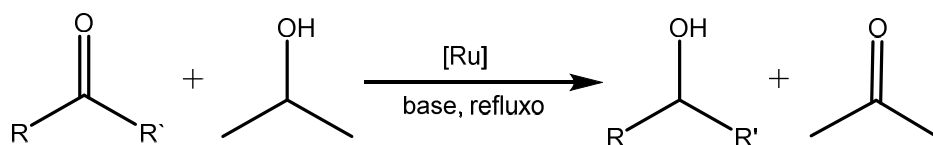


Figura 4 – Transferência de hidrogênio para a redução de cetonas catalisada por complexos de rutênio.

As reações de redução, em catálise homogênea, podem ocorrer via mecanismo de esfera externa ou esfera interna. No mecanismo de esfera externa ocorre somente a interação da ligação polar do substrato ($C=N$, $C=O$ ou $C-N$) com o complexo assistida pelo ligante. Já no mecanismo de esfera interna, ocorre a coordenação do substrato ao centro metálico. No segundo caso, é necessário que o complexo disponha de um sítio de coordenação livre, normalmente gerado através da dissociação de um dos ligantes (Figura 5) [15].

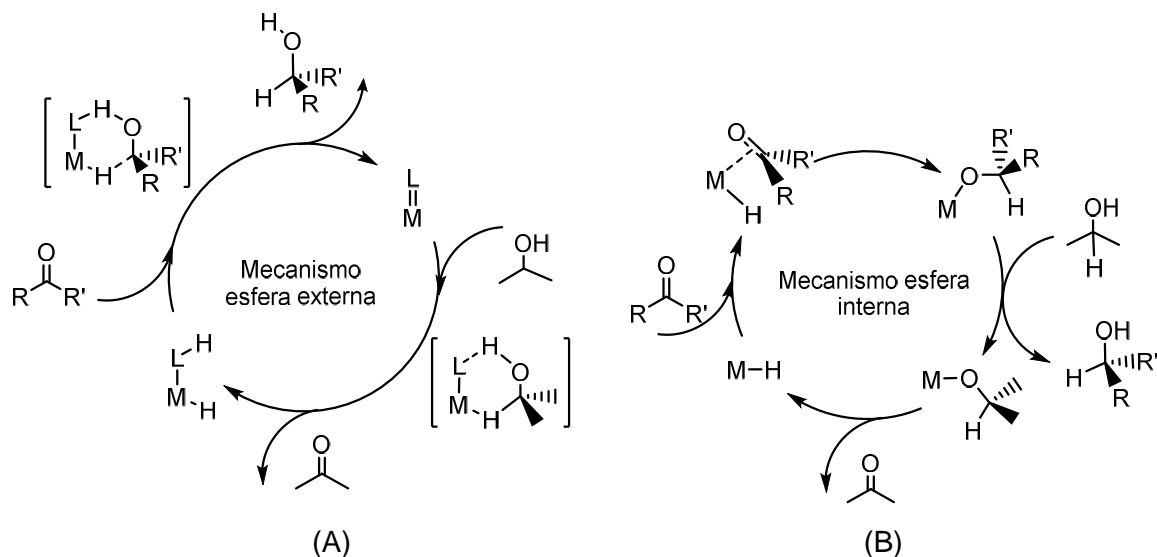


Figura 5 - Representação da transferência de H_2 ao substrato (A) pelo mecanismo de esfera externa e (B) pelo mecanismo de esfera interna.

No que diz respeito ao mecanismo de esfera interna, no qual a coordenação do substrato se faz necessária, a utilização de ligantes híbridos do tipo P-X (X = N ou O) pode ser interessante, visto que esses ligantes podem apresentar característica hemilábil e facilmente gerar um sítio vago. Um ligante hemilábil é, por definição, constituído por pelo menos dois átomos doadores os quais devem apresentar características distintas, sendo que um grupo coordena-se fortemente, enquanto o outro coordena-se fracamente ao centro metálico, podendo ser facilmente substituído por outro ligante (Figura 6) [16].

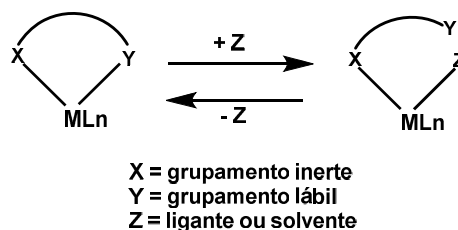


Figura 6 - Representação do equilíbrio entre a forma mono e bidentada de um ligante hemilábil genérico.

1.3. Catálise assistida pelo ligante ou mecanismo bifuncional metal-ligante

Para que ocorra a redução de ligações polares tais como $C=O$ e $C=N$, faz-se necessário a transferência de um hidreto e um próton para o substrato. Em função disto, novos complexos passaram a ser estudados de modo que o ligante tenha uma participação no processo catalítico, principalmente na etapa envolvendo a transferência de H^+ . Um dos maiores avanços nesse sentido foi a descoberta do “efeito N-H” por Noyori e colaboradores [17]. Em um de seus trabalhos, eles notaram que a adição de ligantes diamínicos como a etilenodiamina ao complexo $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ com base em isopropanol levava a um grande aumento na atividade catalítica do sistema frente à reação de hidrogenação de cetonas. Entretanto, observou-se que a adição de ligantes diamínicos sem grupos N-H, como a N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina, não gerava efeito algum [17].

Na presença desses ligantes, com a presença do N-H, o mecanismo da catálise envolve a formação de um “complexo ativado” proveniente da interação do quadrupolo $H^- - Ru^+ - N^- - H^+$ com o dipolo $C^+=O^-$, conforme ilustrado na Figura 7. Em função desta interação envolvendo o catalisador e o substrato, este processo é chamado de mecanismo bifuncional, pois a diferença entre os dipolos nas ligações Ru-H e N-H faz com que cada um dos hidrogênios atue de maneira diferente: um como hidreto (H^-) e outro como próton (H^+). Deste modo, a transferência de hidrogênio e a, consequente, redução do substrato torna-se mais fácil e pode ocorrer pela simples aproximação das duas espécies (mecanismo de esfera externa).

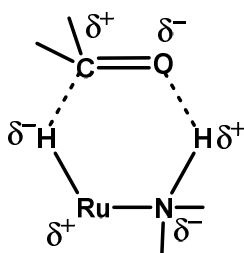


Figura 7 - Representação do estado de transição formado pela aproximação entre o quadrupolo do complexo e o dipolo da ligação $C=O$.

A partir desta descoberta, muitos complexos com ligantes contendo a unidade N-H vem sendo desenvolvidos, utilizando principalmente rutênio como centro metálico [18-21]. Entretanto, outros ligantes (sem a unidade N-H) também podem atuar como doadores de próton para o substrato. Um exemplo disso é o trabalho desenvolvido por Papish e colaboradores [22], no qual os autores revelam a atuação do ligante 6,6'-dihidroxi-2,2'-bipiridina (dhbp) na catálise de redução de cetonas. Os autores sintetizaram uma série de complexos catiônicos com diferentes substituintes no anel aromático da bipiridina (L = OMe, OH, H) e notaram que o complexo com OH apresentou maior atividade. Através da estrutura de raios-X eles observaram que a hidroxila faz ligação de hidrogênio com o metanol (utilizado como solvente na recristalização) com uma distância de 2,61Å (Figura 8A) e apontam este dado como uma possível evidência de que durante o ciclo catalítico pode estar ocorrendo a interação entre a hidroxila e o substrato em um mecanismo bifuncional (Figura 8B).

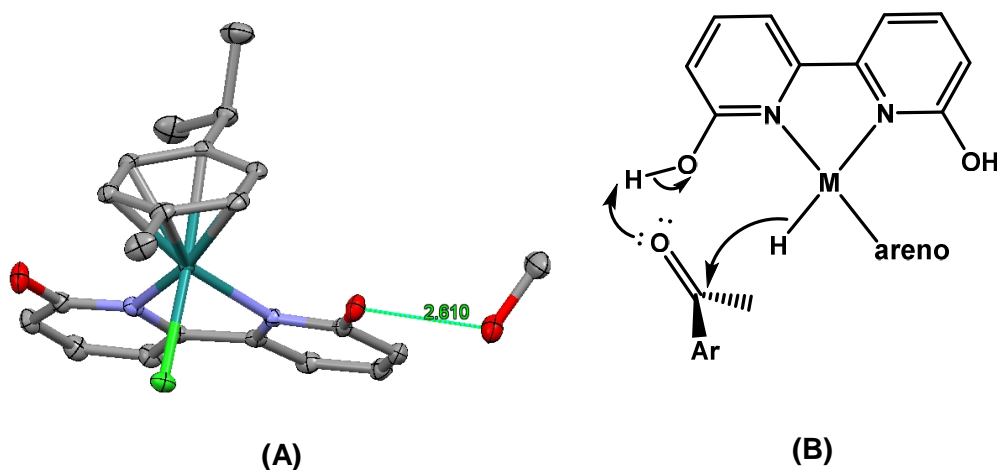


Figura 8 - Representação da interação entre a hidroxila do ligante bipiridínico e o metanol na estrutura de raios-X do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{dhbp})]\text{Cl}$ (A) e proposta de mecanismo envolvendo a interação entre a hidroxila do ligante dhbp com o substrato (B).

Um trabalho mais recente, publicado em 2013, demonstra a participação de um ligante do tipo PN na ativação de H_2 . O ligante atua como uma base interna facilitando a clivagem heterolítica da ligação H-H. Essa evidência experimental é de extremo interesse para reações catalisadas de redução de cetonas, pois pode facilitar a formação da espécie ativa M-H. No trabalho em questão, o autor sintetiza um complexo de Platina contendo o ligante 2-(difenilfosfino)piridina e mostra que ao colocar esse complexo em atmosfera de $\text{H}_2(\text{g})$ (4 bar) a 40°C forma-se uma espécie M-H, e o nitrogênio da piridina sai da esfera de coordenação na sua forma protonada, conforme representado na Figura 9 [23].

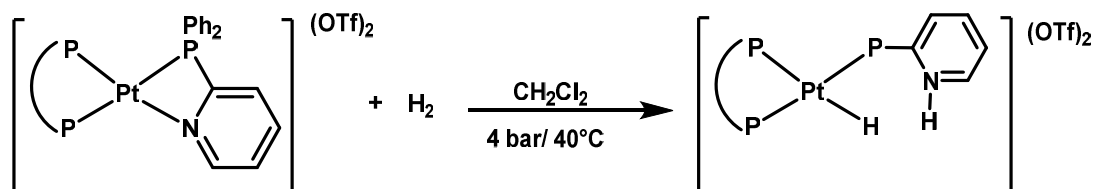


Figura 9 - Reatividade do complexo de $[Pt(P-P)(PN)]^{2+}$ em atmosfera de $H_2(g)$ (adaptado de [23])

Outro exemplo muito interessante da atuação de ligantes híbridos na catálise foi reportado por Grotjahn e colaboradores em seu trabalho envolvendo isomerização de olefinas [24]. O catalisador desenvolvido por Grotjahn consiste em um complexo catiônico de rutênio (II) contendo um ligante Cp^+ , um ligante PN derivado do imidazol e uma acetonitrila coordenada (Figura 10). Atualmente, esse é o catalisador mais eficiente para migração (isomerização de posição) de duplas ligações em olefinas em condições brandas de reação. O mecanismo proposto (Figura 10) para atuação deste complexo envolve a formação de um sítio vago, através da saída de uma acetonitrila coordenada, possibilitando a coordenação do substrato através da nuvem π da dupla ligação C-C (etapa 1). Na segunda etapa ocorre a dissociação do nitrogênio do imidazol que abstrai um próton do carbono gama da olefina formando um intermediário π -alil. Na última etapa, ocorre a transferência do próton ligado ao nitrogênio do ligante PN para o carbono terminal da olefina formando o produto isomerizado. É interessante notar que este catalisador ainda é seletivo e favorece a formação do isômero *E*, visto que para a formação do isômero *Z* faz-se necessário passar por um intermediário menos estável termodinamicamente, devido ao impedimento estérico entre o grupamento R e os substituintes isopropil ligados ao fósforo.

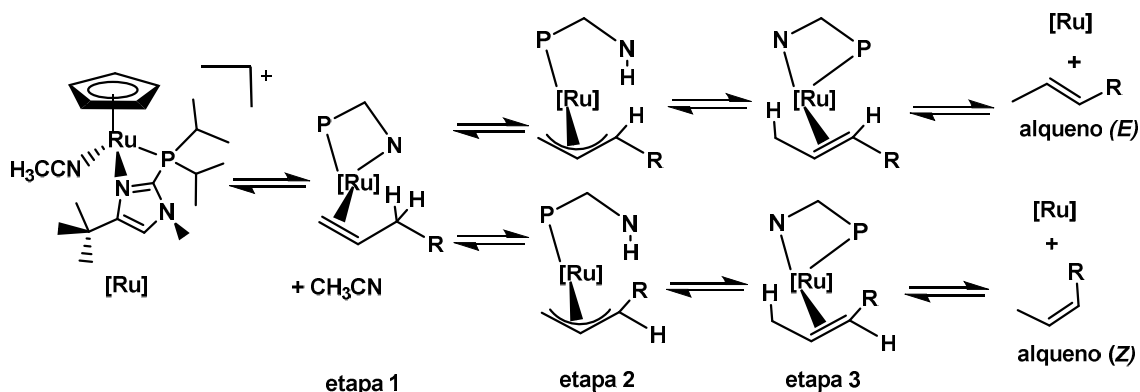


Figura 10 - Representação estrutural do catalisador de Grotjahn e o mecanismo de isomerização de olefinas assistida por um ligante PN derivado do imidazol (adaptado de [24]).

1.4. Ligantes aminofosfínicos

A química de compostos de coordenação envolvendo ligantes fosfínicos vem sendo amplamente estudada nos últimos 30 anos, uma vez que esta classe de ligantes permite a formação de complexos com uma vasta gama de metais (Ru, Rh, Ir, Pd, Pt) [25-26].

Em virtude das características já citadas para as fosfinas no tópico 1.2 e da estabilidade adicional gerada pelo efeito quelato, as bifosfinas passaram a ser alvo de muitos estudos. A primeira bifosfina, denominada de 1,2-bis(difenilfosfino)etano ou simplesmente dppe, foi sintetizada em 1956, desde então muitos outros ligantes dessa classe foram sintetizados a partir da variação do tamanho e da natureza da cadeia carbônica entre os átomos de fósforo, conforme representado na Figura 11 [27].

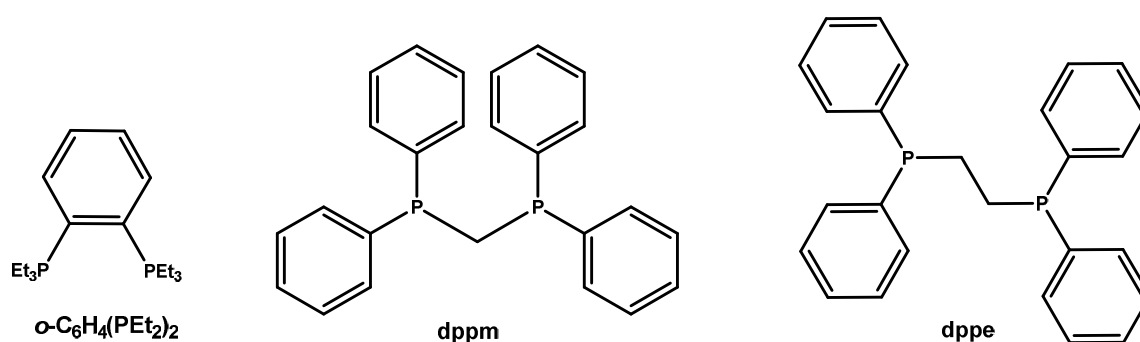


Figura 11 - Representação dos ligantes bifosfínicos do tipo $\text{P}-(\text{C})_n-\text{P}$.

Uma variação de ligantes bifosfínicos que vem sendo muito explorada são as bisfosfinoaminas do tipo P-N-P , que podem ter suas propriedades moduladas de acordo com o substituinte R ligado ao nitrogênio ou R' ligado ao fósforo (Figura 12).

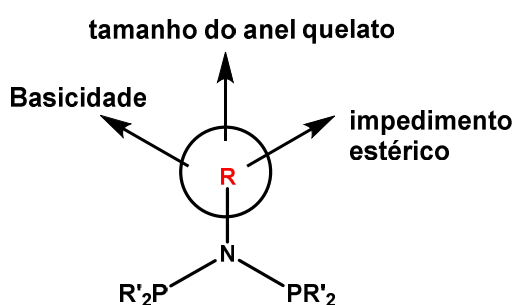


Figura 12 - Representação estrutural genérica de um ligante aminofosfínico e as características que podem ser moduladas em função da natureza do substituinte R ligado ao nitrogênio.

Se na estrutura genérica representada acima considerarmos $\text{R} = \text{H}$ e $\text{R}' = \text{PPh}_2$ tem-se um ligante P-N-P (dppa) análogo à dppm (Figura 11), com a diferença que no lugar do grupamento metílico existe um grupo NH . Apesar de serem ligantes isoeletrônicos e ambos formarem um anel de quatro membros com o centro metálico, a presença de um heteroátomo como o nitrogênio gera uma diferença significativa nas propriedades

eletrônicas do ligante dppa frente à dppm. Uma das evidências disso é o valor de deslocamento químico no espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ observado para o ligante dppa livre, que aparece em uma região bem mais desblindada do espectro, em 42,1 ppm para o ligante $\text{PPh}_2\text{NHPPH}_2$ e em -23,6 ppm para a dppm [28-29].

Uma das vantagens da utilização dos ligantes P-N-P frente aos P- C_n -P diz respeito à facilidade de síntese dos mesmos, principalmente quando se trata da variação dos grupamentos R ligados ao átomo central, que para os P-N-P pode ser feita pela simples mudança da amina utilizada como material de partida. Como existe um grande número de aminas comercialmente disponíveis, os ligantes aminofosfínicos oferecem um esqueleto versátil para geração de ligantes com diversidade estrutural, o que os torna bastante atraentes para a aplicação em catálise e atividade biológica visto que, nessas duas áreas de aplicação, pequenas mudanças estruturais no ligante podem resultar em compostos com propriedades/atividades muito distintas. Ao contrário das organofosfinas tradicionais, as aminofosfinas podem ser obtidas por um processo de apenas uma etapa que consiste na reação de condensação entre uma amina e clorodifenilfosfina (Figura 13), o produto final é estável ao ar no estado sólido e os reagentes utilizados são relativamente fáceis de manusear [28, 30].

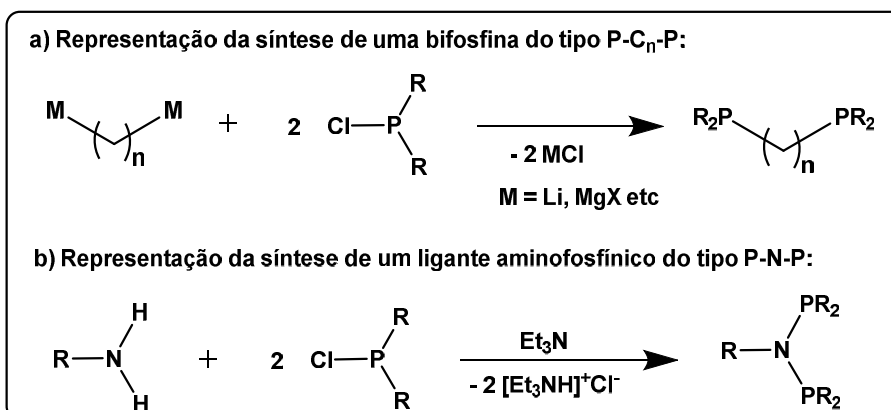


Figura 13 - Comparação da rota sintética para obtenção de ligantes P- C_n -P versus P-N $^{\text{R}}$ -P.

A química de coordenação envolvendo os ligantes P-N-P é muito versátil, uma vez que esses ligantes podem se coordenar ao centro metálico de diferentes formas: (i) monodentada, (ii) em ponte ou (iii) bidentada (Figura 14).

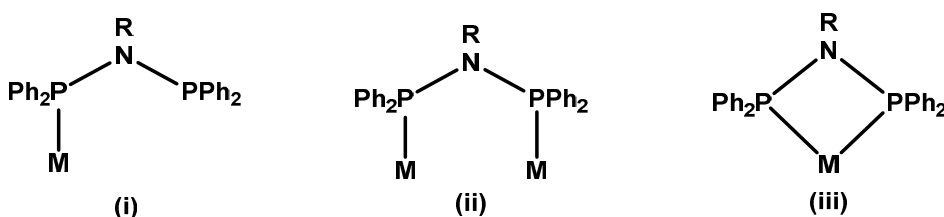


Figura 14 - Representação dos possíveis modos de coordenação para um ligante aminofosfínico P-N-P: (i) monodentado, (ii) em ponte e (iii) bidentado.

Ainda, alguns autores apresentam a síntese do ligante contendo apenas um grupamento fosfínico, no qual apenas um dos átomos de hidrogênio da amina primária é substituído pelo fósforo utilizando a proporção 1:1 da amina e PR_2Cl , obtendo assim um ligante monodentado (Figura 15) [31-33].

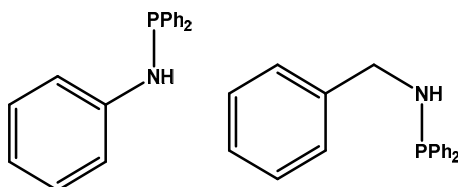


Figura 15 - Exemplos de ligantes fosfínicos monodentados obtidos a partir da substituição de apenas um dos hidrogênios da amina primária.

Outra variação destes ligantes são aquelas que partem de uma amina primária, onde o grupamento R ligado ao nitrogênio apresenta um átomo doador em potencial, tais como piridina, oxazolina, e imidazol, por exemplo. Um exemplo é o ligante PPh_2PNHpy , cujos modos de coordenação estão representados na Figura 16 [34]. Esse tipo de ligante é ainda mais versátil e pode apresentar características hemilábeis.

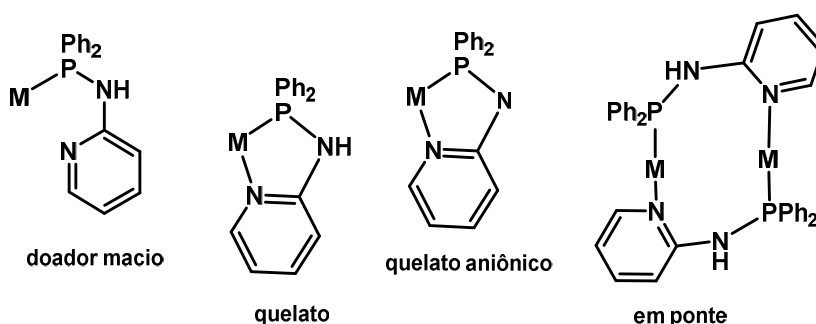


Figura 16 – Representação dos modos de coordenação do ligante PPh_2PNHpy .

1.5. Complexos contendo ligantes aminofosfínicos

Se fizermos uma breve comparação entre o número de publicações envolvendo ligantes bifosfínicos do tipo P-C-P e os ligantes bifosfínicos P-N-P, é possível afirmar que a química de complexos envolvendo aminofosfinas ainda tem muito a ser explorada. Entretanto, devido à grande versatilidade dessa classe de ligantes, muitos pesquisadores tem avaliado seu potencial na química de coordenação com os mais variados metais de transição (Cr, Fe, Ni, Cu, Zn, Mo, Ru, Rh, Pd, Ir, Pt) [31-33] [35]. Uma das aplicações mais importantes dos ligantes do tipo P-N-P é nas reações de oligomerizações de olefinas, nas

quais complexos de cromo com ligantes P-N-P recebem destaque, devido à utilização industrial para produção de 1-octano e 1-heptano a partir do etileno [36].

Uma das maiores vantagens que os autores citam ao utilizar ligantes aminofosfínicos é a possibilidade de variar as características eletrônicas e estéricas do complexo a partir da modificação dos substituintes diretamente ligados ao fósforo (assim como nos ligantes P-(C)_n-P), aliada a modificação dos grupamentos R ligados ao nitrogênio da amina.

A partir de um estudo envolvendo complexos de fórmula geral [Mo(CO)₅(L)] (Figura 17), onde L são ligantes aminofosfínicos derivados da anilina, foi possível acompanhar a mudança da energia do estiramento da ligação C O de acordo com a variação dos substituintes R ligados ao fósforo. Observou-se que mudando os grupamentos R da fosfina de aril pra alquil acarreta em uma diminuição nos valores de ν_{CO} , uma vez que o fósforo encontra-se mais rico em elétrons no segundo caso. Outro parâmetro avaliado foi o valor de deslocamento químico do átomo de fósforo, mantendo R = ⁱPr e variando o substituinte R' ligado ao nitrogênio, através de análises de RMN de ³¹P {¹H}. Os dados de RMN de ³¹P {¹H} mostram que o δ do fósforo decresce na seguinte ordem de substituição de R': 4-trifluorometilanilina > 4-metilanilina > 4,5-dimetilanilina, indicando a maior deslocalização do par de elétrons do fósforo quando um grupamento retirador de elétrons está ligado ao anel aromático da anilina [37].

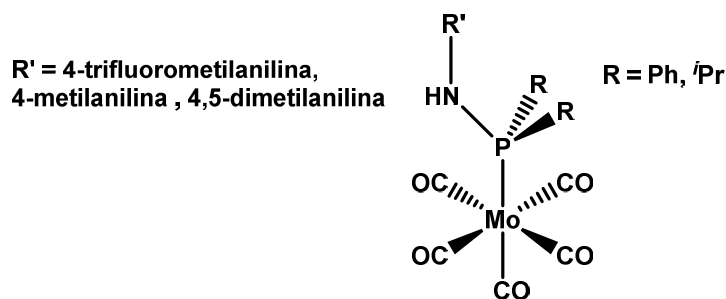


Figura 17 - Estrutura genérica dos complexos de fórmula geral [Mo(CO)₅(L)].

Um trabalho envolvendo complexos de fórmula geral [Mo(N₂)(L^R)], onde L = P-N-P e R é o substituinte diretamente ligado ao nitrogênio, sendo R = Ph, Xy, *p*-MeOPh, 3,5-ⁱPrPh e ⁱPr reporta a variação no estiramento da ligação N₂ de acordo com a variação do substituinte ligado ao N do ligante P-N-P. O menor valor de ν_{N_2} é observado para o R = ⁱPr se comparado aos R = grupamento aril, o que está de acordo com a maior capacidade doadora de elétrons do grupamento isopropil, que deixa o fósforo mais rico em elétrons, aumentando a retroligação Mo→N₂ e, conseqüentemente, diminuindo a força da ligação N N.

O mesmo autor faz uma comparação entre complexos análogos contendo dppe, PMePh₂ e depf no lugar do ligante aminofosfínico. A partir dos dados da Tabela 2 é possível

observar que o menor valor de distância Mo-P diz respeito ao complexo contendo o ligante P-N-P, que apresenta uma menor basicidade (maior caráter receptor π) do que os outros ligantes. O fortalecimento da retroligação Ru-P no complexo $[\text{Mo}(\text{N}_2)(\text{P-N-P})_2]$ se deve à presença de um átomo mais eletronegativo entre os átomos de fósforo, favorecendo a interação via retroligação. O centro metálico, por sua vez, doa menos densidade eletrônica para o N_2 através da retroligação fortalecendo a ligação N-N, o que justifica os maiores valores de $\nu_{\text{N-N}}$ observados neste complexo. Por outro lado, o caráter mais básico dos outros ligantes fosfínicos fortalece a retroligação Ru-N e diminui a ordem de ligação N-N dando origem a bandas referente ao $\nu_{\text{N-N}}$ em regiões de menor energia [38].

Tabela 2 - Valores de distância de ligação e $\nu_{\text{N-N}}$ para complexos de fórmula geral $[\text{Ru}(\text{N}_2)(\text{L})_n]$, $n=2$ para $\text{L} = \text{P-N-P}$, dppe, depf e $n=4$ para $\text{L} = \text{PMePh}_2$ [38].

Complexo	$\epsilon_{\text{N-N}} (\text{cm}^{-1})$	N-N (Å)	Mo-P(Å) (média)
$[\text{Mo}(\text{N}_2)(\text{P-N-P})_2]$	2014	1,078(6); 1,058(6)	2,407(8)
$[\text{Mo}(\text{N}_2)(\text{dppe})_2]$	1975	1,118(8)	2,454(10)
$[\text{Mo}(\text{N}_2)(\text{PMePh}_2)_4]$	1922	1,133(7); 1,154(7)	2,496(3)
$[\text{Mo}(\text{N}_2)(\text{depf})_2]$	1907	1,122(2); 1,124(2)	2,493(9)

Em termos da reatividade, o modo de coordenação mais comum dos ligantes P-N-P (bis[difenilfosfino] amina) é na forma bidentada através dos dois átomos de fósforo, entretanto alguns estudos mostram o ligante coordenado em ponte entre dois centros metálicos. Já os ligantes aminofosfínicos do tipo P-N (Figura 18) apresentam uma maior versatilidade devido à diferença nas características de cada átomo doador, o que lhes confere uma interessante reatividade, como é possível observar em um dos trabalhos desenvolvidos Woollins [34] [39]. A reação do complexo de partida $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$ com dois equivalentes do ligante PPh_2PNHpy dá origem ao composto *cis*- $[\text{PtCl}(\text{P-N} - \text{PPh}_2\text{NHpy})_2]$ ($^1\text{P} - \text{PPh}_2\text{NHpy}] \text{Cl}$ (**1**) caracterizado por análise de difração de raios-X, entretanto uma análise por RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do complexo dá origem a um simpleto alargado, o que indica a ocorrência de um processo fluxional no qual há um equilíbrio entre (**1**) e (**3.Cl**). O tratamento do complexo (**1**) com $^t\text{BuOK}$ gera a espécie neutra com dois ligantes $\text{PPh}_2\text{N}^-\text{py}$ coordenados na forma bidentada (**2**) e essa reação é reversível na presença de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$, dando origem à (**3.BF₄**).

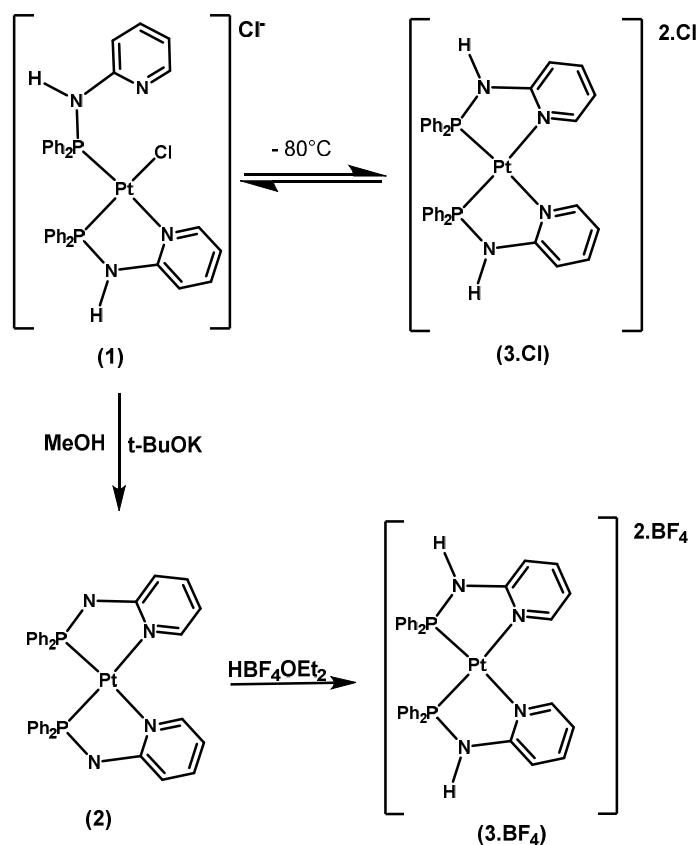


Figura 18 - Representação da reatividade do ligante PPh_2NHpy em complexos de Pt(II) [34].

Um levantamento bibliográfico acerca da química dos ligantes aminofosfínicos com o metal rutênio, em específico, torna claro que esta classe de compostos ainda tem muito a ser estudada. Os complexos de rutênio com aminofosfinas vem sendo explorados de forma majoritária por um grupo de pesquisa coordenado pelo pesquisador Murat [33, 40-41]. Dentre os complexos estudados a principal aplicação é em reações catalisadas de transferência de hidrogênio.

Em um de seus trabalhos, o autor descreve a atividade de complexos de rutênio, ródio e irídio com ligantes aminofosfínicos derivados do amino metil tiofeno (Figura 19). Os melhores valores de TOF (*turn over frequency* – produtividade do catalisador de acordo com o tempo) para reações catalisadas de redução de cetonas são observados para os complexos de rutênio, sendo o $[\text{RuCl}_2(\text{benzeno})(\text{L})]$ [$\text{L} = \text{tiofeno-2-(N-difenilfosfino)metilamina}$] a espécie mais ativa, que atinge 98% de conversão da ciclohexanona para o seu respectivo álcool em apenas 30 minutos de reação, atingindo um TOF de 196 ciclos por hora [40].

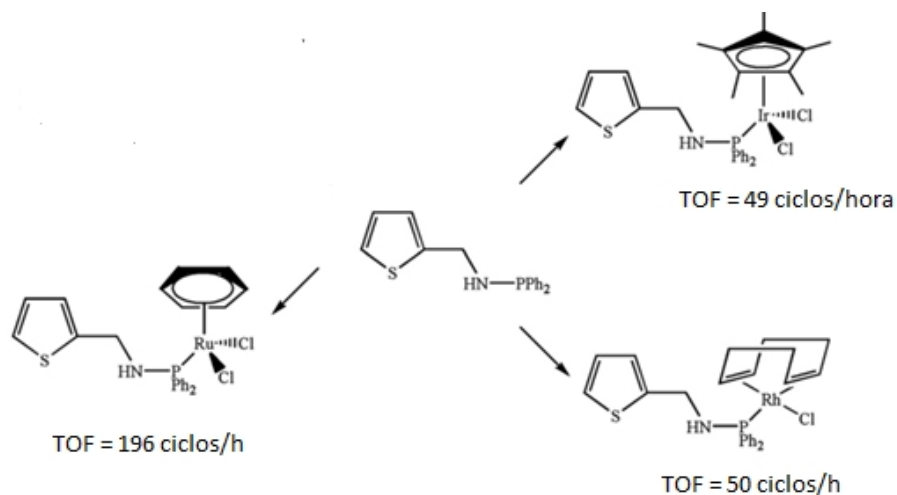


Figura 19 - Representação dos complexos de Ru, Rh e Ir obtidos a partir da reação com o ligante fosfínico derivado da furfúril metil amina e os valores de TOF obtidos para cada catalisador em reações de redução da ciclohexanona [40].

É interessante notar que, em nenhum dos complexos acima, observa-se o ligante coordenado na forma bidentada via P-S. Além disso, o autor não discute a influência desses grupamentos na atividade catalítica dos complexos.

Baseado na versatilidade dos ligantes aminofosfínicos e no interesse de estudar a influência do grupamento R ligado ao nitrogênio da amina aliado ao conhecimento prévio da atividade dos complexos de rutênio em reações de redução de cetonas, complexos de Ru (II) contendo ligantes P-N-P derivados de diferentes aminas (primárias e secundárias) tornaram-se alvo de interesse do nosso grupo de pesquisa, sendo o objetivo central desse trabalho.

1.6 - Complexos de Ru como agentes citotóxicos: histórico e avanços

Uma área de aplicação na qual os complexos de rutênio vêm sendo muito explorados diz respeito ao estudo da sua potencialidade como fármaco para o tratamento de diversas doenças. Nesse sentido, existem vários trabalhos descritos na literatura envolvendo a aplicação de complexos contendo esse metal como agentes antituberculose [42-45], antimalária [46-47], vasodilatador [48-50] e anticâncer [51-56], por exemplo.

No que diz respeito, especificamente, ao estudo citotóxico pode-se dizer que o grande impulso para a utilização de compostos de metais de transição como agentes anticancerígenos se deu a partir da descoberta da atividade da cisplatina em 1965 por Rosenberg e colaboradores [57]. Atualmente, os fármacos de platina são drogas de primeira linha para doze diferentes tipos de câncer e estima-se que 60-70% dos pacientes com a doença, e que fazem quimioterapia, são tratados com fármaco baseado nesse metal

[58]. Dentre os fármacos utilizados, além da cisplatina, existem outros dois (carboplatina e oxaliplatina) registrados mundialmente e três registrados para uso regional (Nedaplatina - Japão; Heptaplatina - Coreia e Lobaplatina - China) (Figura 20) [59]. A descoberta da atividade da cisplatina e do seu mecanismo de interação com o DNA foi o que impulsionou os estudos entre metais e ácidos nucleicos e fez emergir a Química Inorgânica Medicinal. Uma das maiores motivações nessa vertente, é a busca por compostos mais seletivos e menos tóxicos do que os derivados da platina, visto que estes causam severos efeitos colaterais aos pacientes, tais como: danos ao tecido nervoso, náusea e queda de cabelo [59-61].

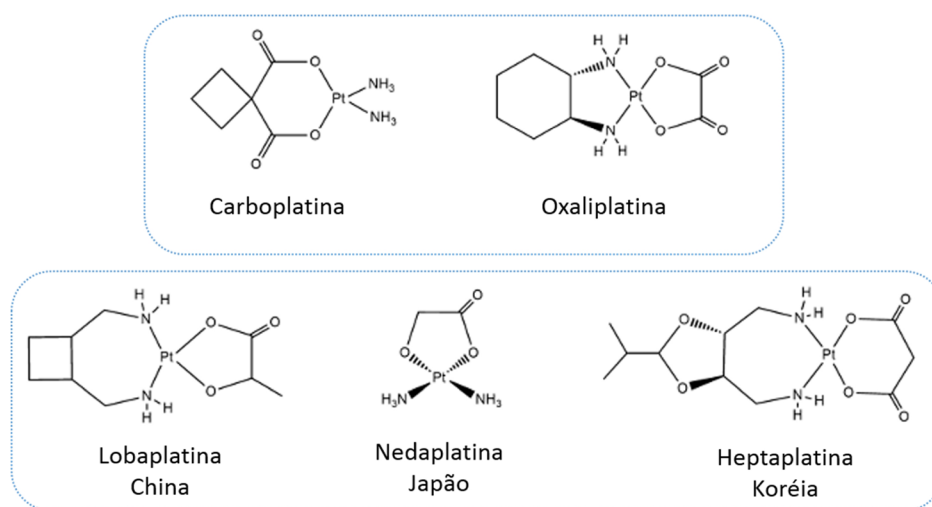


Figura 20 - Representação estrutural dos fármacos de Platina aprovados para uso clínico mundial (superior) ou regionalmente (inferior) [68].

A história dos compostos de rutênio como “concorrentes” da cisplatina teve início em 1980 quando o análogo à cisplatina, $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$ [62], demonstrou ter atividade anticancerígena em testes com ratos. Entretanto, a sua ação era limitada devido à baixa solubilidade. Então, quatro anos mais tarde, o complexo $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ foi sintetizado e este demonstrou-se ativo contra câncer primário e em fase de metástase [62]. O interessante nesse ponto foi notar que o complexo Ru(II)-dmsO, apesar de demonstrar-se menos efetivo do que a cisplatina, apresentou menos efeitos colaterais [63].

Algumas características são comumente atribuídas como sendo as responsáveis pela menor toxicidade do rutênio, dentre elas pode-se citar

- Ativação por redução: Complexos de Ru (III) tendem a ser mais inertes do que os de Ru (II) e, como o interior das células cancerosas é considerado um ambiente mais redutor (menor concentração molecular de oxigênio, metabolismo mais rápido e menor suprimento de sangue), os compostos de rutênio podem ser administrados em um estado de oxidação III – relativamente inerte –, causando um dano mínimo

às células saudáveis, mas pode ser reduzido a rutênio II no interior das células cancerígenas, que é mais reativo [64].

- Mimetizar o ferro: O rutênio é um metal de transição do grupo 8 – mesmo grupo do ferro. O ferro participa de muitos processos biológicos e é essencial à vida (transporte de oxigênio pela hemoglobina e mioglobina, por exemplo). O fato de o Ru e Fe estarem presente no mesmo grupo tem feito muitos químicos acreditarem que o rutênio é capaz de substituir o ferro na proteína denominada de transferrina (proteína que carrega o ferro para o interior da célula) ou se ligar a outros sítios dessa proteína e ser carregado juntamente com o Fe [64]. Entretanto, os sítios de coordenação do Fe no meio biológico são bem específicos, o que torna questionável a possibilidade de o Ru competir com o Fe, uma vez que o ferro é menor que o rutênio e, por ser da primeira série de transição, pode formar complexos de spin alto e spin baixo enquanto o rutênio forma complexos de spin baixo. Todos esses fatores fazem com que a reatividade e o comportamento desses dois metais em meio biológico possa ser muito diferente. Além disso, o ferro tem uma cinética de troca de ligante muito mais rápida que o rutênio e normalmente é mais estabilizado por ligantes tridentados.

Outras características podem ser atribuídas para justificar a maior versatilidade do uso de complexos de rutênio e como ele pode substituir as drogas baseadas em platina:

- Cinética de troca de ligante: A velocidade de troca de ligantes para o Ru em água é lenta e encontra-se na escala de tempo próxima da velocidade da divisão celular (mitose) (Figura 21). Isso significa que se o Ru se ligar a algo no interior da célula é provável que permaneça ligado durante o tempo de vida da célula [64].

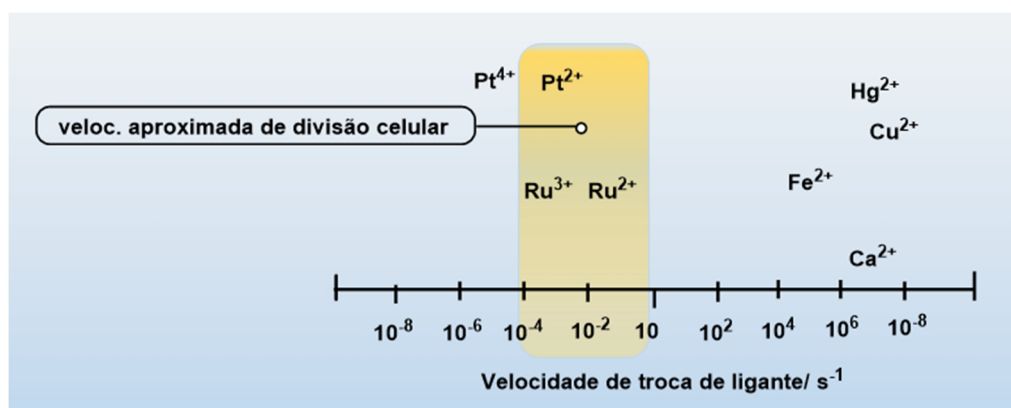


Figura 21 - Representação da faixa de velocidade de troca de ligante para alguns metais de transição. (adaptada de [64])

- Grande número de estados de oxidação acessíveis em condições fisiológicas: as barreiras de inter-conversão entre os estados de oxidação II, III, IV são relativamente baixas, permitindo a mudança de estado de oxidação no meio intracelular [64].
- Complexos octaédricos e afinidade por diferentes ligantes: A geometria octaédrica permite explorar quimicamente mais dois ligantes monodentados ou um bidentado na esfera de coordenação se comparado com a Pt (II), que forma complexos quadrado planares. Além disso, o rutênio tem afinidade por diversos ligantes duros e macios, o que significa que este metal pode se ligar a várias biomoléculas além do DNA [64].

Existem dois complexos de rutênio que já estão em fase clínica. O primeiro deles foi desenvolvido por Alessio e Sava e é conhecido como NAMI-A (Figura 22), trata-se de um complexo de rutênio III com um ligante dmso em posição *trans* a um imidazol e quatro ligantes cloro em posição *cis*. Apesar de não apresentar atividade contra tumores primários, este complexo apresenta um grande potencial contra metástase. O segundo complexo de rutênio a entrar nos testes de fase clínica é o KP1019 (Figura 22), desenvolvido por Keppler. Ao contrário do NAMI-A, o KP1019 é um agente citotóxico ativo contra tumores primários e algumas evidências experimentais indicam que o seu mecanismo de ação pode ocorrer via perda de um cloreto em meio fisiológico, transporte do complexo para o interior da célula através da transferrina e ligação com o DNA através das bases nitrogenadas adenina (A) ou guanina (G) causando a ruptura das fitas do DNA [59, 65].

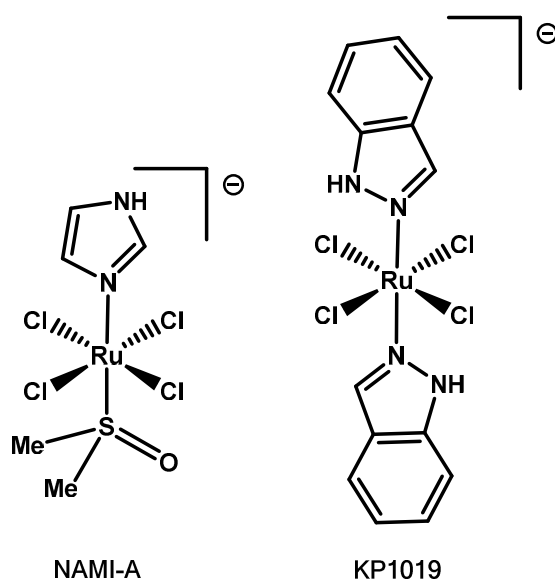


Figura 22 - Representação estrutural dos complexos de rutênio com potencial anticancerígeno: NAMI A e KP1019.

Outra classe de compostos que vem sendo muito estudada são os denominados “Ru-areno”. Os ligantes pertencentes a essa classe são interessantes para aplicação como agentes terapêuticos, pois têm a característica de estabilizar o rutênio no estado de oxidação II, podem ter suas características alteradas pela modulação de grupamentos R ligados ao anel, além de proporcionarem ao complexo uma característica anfifílica [66]. Dentre os Ru-arenos, o ligante mais comumente estudado é o cimenso, entretanto vários outros ligantes tais como benzeno, antraceno, tolueno, vem sendo utilizados [67].

Existem dois complexos areno-rutênio muito promissores e que estão, atualmente, na fase de ensaios pré-clínicos. O primeiro, denominado de RM-175, foi desenvolvido por Sadler e colaboradores e consiste em um complexo catiônico de rutênio, com um ligante aril, uma etilenodiamina e um cloro coordenado (Figura 23). O uso da etileno diamina deriva da analogia com os ligantes amônia presente na cisplatina, este complexo é solúvel em água e apresenta alto potencial citotóxico contra tumores primários. O segundo, denominado RAPTA-C (Figura 23), foi desenvolvido por Dyson e colaboradores e apresenta em sua estrutura um ligante fosfínico denominado pta (1,3,5-triazo-fosfoadamantano) que vinha sendo amplamente utilizado em catálise bifásica e aquosa [68]. A possibilidade de controlar a solubilidade do ligante pta de acordo com a variação do pH do meio chamou a atenção dos pesquisadores para um potencial efeito no meio biológico, uma vez que esta característica poderia facilitar a entrada do complexo no interior da célula. Os complexos RAPTA de fórmula geral $[Ru(\eta^6\text{-areno})(pta)(X_2)]$ ($X=\text{haletos}$) apresentaram baixa citotoxicidade em testes *in vitro*, entretanto, ensaios *in vivo* revelaram um grande potencial antimetastático dos complexos, além de alta seletividade e baixa toxicidade. O ligante pta parece ser essencial para a seletividade do composto, visto que trocando o ligante pta por um análogo metilado aumenta significativamente a toxicidade do complexo frente a células saudáveis, enquanto a troca dos cloros por um ligante oxalato bidentado causa um impacto muito pequeno na toxicidade [69].

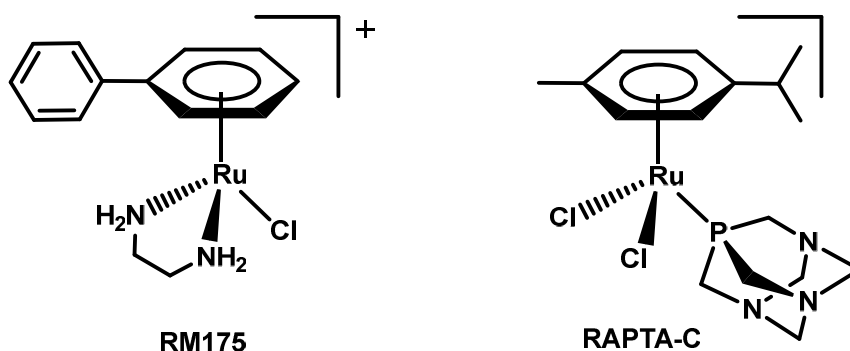


Figura 23 - Representação dos complexos Ru-areno com potencial anticancerígeno: RM175 e RAPTA-C.

O conhecimento prévio da atividade citotóxica envolvendo Ru-areno e da influência do ligante fosfínico pta na seletividade do composto, aliado ao pequeno número de trabalhos envolvendo aminofosfinas do tipo P-N-P para aplicação em testes anticancerígenos motivou o estudo citotóxico envolvendo os complexos sintetizados neste trabalho.

1.7. Metalodrogas e tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença contagiosa grave e, apesar de existirem relatos dessa doença desde a Grécia e Roma antiga a bactéria responsável pela doença, a *Mycobacterium tuberculosis*, só foi isolada em 1882 pelo cientista alemão Robert Koch e, em sua homenagem o bacilo da tuberculose ficou conhecido como bacilo de Koch (BK) [70].

A tuberculose é transmitida basicamente pelo ar e pode atingir todos os órgãos do corpo, sendo o órgão mais afetado o pulmão, devido à maior concentração de oxigênio. Os principais sintomas da doença são tosse crônica, suor noturno, dor no tórax, perda de apetite e indisposição [70].

A descoberta dos fármacos para o tratamento da tuberculose pode ser associada à descoberta da penicilina em 1928 por Alexander Fleming. Contudo, esse antibiótico que era extremamente eficiente contra diversas doenças causadas por bactérias, se mostrou ineficiente no tratamento da tuberculose. Somente em 1944, a estreptamicina (SM) - primeiro antibiótico eficaz contra a TB - foi descoberto por Selman Waksman e, após esse, outros fármacos foram utilizados com sucesso, como a isoniazida (1952), rifampicina (1965), o etambutol (1968) e a pirazinamida (1970) que são conhecidos como fármacos anti-TB de primeira linha (Figura 24) [71].

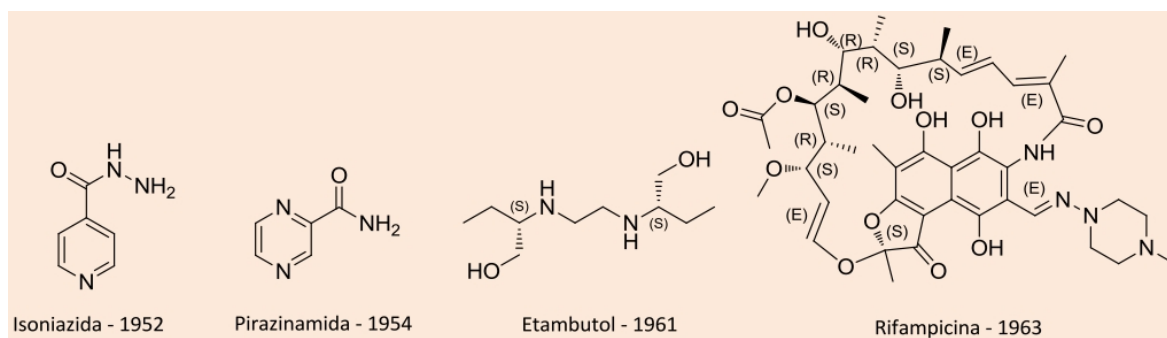


Figura 24 – Representação dos fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da tuberculose [71].

Atualmente, apesar dos programas de combate à doença, a mesma continua sendo considerada um problema de saúde pública mundial. Dados do relatório anual da OMS (Organização Mundial de Saúde) de 2015 mostram que em 2014 9,6 milhões de pessoas

foram diagnosticadas com tuberculose e 1,5 milhões de casos resultaram em morte. A maior parte dos casos detectados (80%) foram encontrados no Brasil, China, Filipinas e Rússia. Somente no Brasil em 2014 foram notificados aproximadamente 69 mil casos da doença e 5,3 mil mortes por esta patologia [72].

A grande dificuldade no que diz respeito ao tratamento da TB se deve ao desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes aos fármacos utilizados, que ocorre principalmente devido ao abandono do tratamento (que dura de 6 a 12 meses) ou erro na administração dos medicamentos [70]. Todos esses fatores fizeram com que entrássemos em uma “era pós antibiótico”. Por esses motivos faz-se necessário a busca por novos fármacos que possam: reduzir o tempo do tratamento, ser ativos contra cepas resistentes e diminuir os efeitos colaterais.

Nesse sentido, as metalodrogas tem se mostrado uma alternativa interessante pois a associação entre metais e moléculas orgânicas (ligantes) pode dar origem a compostos com atividade superior a do composto orgânico isolado. Dentre as estratégias de síntese de novos compostos metálicos para aplicação como fármaco uma delas envolve a associação entre uma molécula que tenha uma atividade previamente estabelecida (fármaco comercial) com um metal de transição, como reportado por Souza *et al* em um de seus trabalhos com um complexo de Ferro contendo isoniazida coordenada [73]. Estudos demonstraram que o complexo em questão, $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{izn})]$, apresentou atividade inclusive contra cepas resistentes ao antibiótico e os autores sugerem que o mecanismo de ação do composto ocorra pela alteração do mecanismo de ativação da isoniazida [74].

A isoniazida é enzimaticamente ativada por um gene presente na bactéria denominado peroxidase catalase (KatG) formando o radical intermediário isonicotinoil. Este último reage com o NAD produzindo a espécie ativa IZN-NAD que inibe a enzima enoil redutase (InhA) – uma das vias químicas responsáveis pela produção dos ácidos graxos que compõem a parede celular bacteriana - impedindo que a bactéria se multiplique levando à sua morte [75]. Cepas do MT resistentes à isoniazida desativam o passo de ativação mediado pela enzima KatG. Deste modo, os pesquisadores sugerem que o composto $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{izn})]^{3-}$ atue como um mediador da ativação da isoniazida através de um processo redox. A proposta de mecanismo envolve a reação do composto com agentes oxidantes biológicos (peróxido de hidrogênio, superóxido), gerando uma espécie de Fe(III), que promove a oxidação da isoniazida levando ao radical isonicotinoil que pode reagir com o NAD formando a espécie ativa IZD-NAD conforme representado na Figura 25 [74].

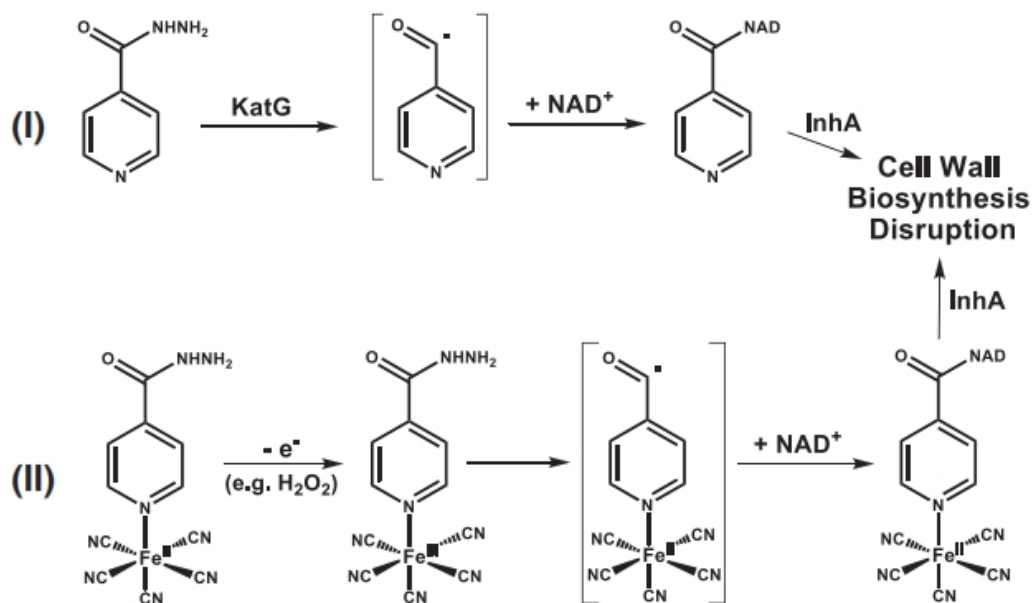


Figura 25 - Representação do mecanismo de ativação da isoniazida livre (I) e coordenada ao Fe (II) [74].

Atualmente, o composto $[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{izn})]^{3-}$ é o mais promissor no tratamento contra tuberculose, já foi patenteado no Brasil e encontra-se em fase final de testes pré clínicos com camundongos [76], entretanto, complexos contendo outros metais de transição também vem sendo estudados [77-78].

O complexo de Rutênio contendo isoniazida coordenada, com fórmula $\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{izn})$ também apresentou atividade frente a cepas resistentes e estudos eletroquímicos demonstram que ocorre um deslocamento do potencial de oxidação da izn quando coordenada ao Ru para valores menos positivos do que comparado ao ligante izn livre. Entretanto, essa não parece ser a etapa chave da atividade do composto, pois o mesmo não apresentou atividade superior à do fármaco livre em cepas sensíveis mas sim uma atividade frente a cepas resistentes. Deste modo foram feitos cálculos teóricos simulando as etapas chave do mecanismo de ativação do complexo (que envolve a oxidação da izn) e os dados revelam que a formação do radical acil (intermediário na oxidação da izn) é favorecido em 50,7 kcal/mol no complexo $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{izn})]^{2+}$ se comparado à izn livre, sugerindo que essa estabilização seja um ponto mais importante do que o potencial de oxidação no que diz respeito à atividade antituberculose do complexo de rutênio contra cepas resistentes [79].

Além das metalodrogas provenientes da associação entre metais e fármacos já conhecidos, como nos exemplos citados acima, outra estratégia envolve a síntese de compostos com estruturas totalmente novas, com a qual o bacilo nunca tenha tido contato. Nesse sentido, alguns trabalhos envolvendo compostos de rutênio contendo bifosfinas tem sido desenvolvidos e testados contra o MT. Os valores de CIM90 (concentração inibitória

mínima capaz de inibir o crescimento de 90% das bactérias) para os complexos $\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppm})_2$ e $\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppe})_2$, por exemplo, são comparáveis aos obtidos para as drogas de referência de primeira ou segunda linha [44]. Contudo, o estudo de compostos totalmente inéditos ao organismo torna a descoberta do mecanismo algo ainda mais difícil pois não se tem uma “pista” sobre qual seria espécie ativa ou a qual biomolécula o pró-fármaco pode se ligar.

2. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

O presente trabalho tem como contribuição o estudo das propriedades estruturais e reatividade de complexos de rutênio com ligantes fosfínicos do tipo $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P}$ e $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-py}$, uma vez que a química desses ligantes ainda não foi extensivamente estudada com este metal. Além disso, a aplicação dessa classe de compostos como metalodrogas é inédita.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar e compreender as interações entre os ligantes bis-aminofosfínicos do tipo $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P}$ e $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-py}$ com o metal rutênio a partir de reações desses ligantes com diferentes precursores de rutênio.

3.1. Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar os compostos obtidos e avaliar os dados espectroscópicos não somente a fim de determinar as estruturas obtidas, bem como também avaliar os parâmetros eletrônicos de tais compostos e correlacionar com dados descritos para compostos análogos na literatura;
- Testar a reatividade dos complexos Ru-aminofosfina com moléculas pequenas, tais como NaOMe, CH_3CN e DMSO;
- Avaliar a atividade catalítica dos complexos $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})]^+$ com $\text{R} = \text{CH}_2\text{py}$ e $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ frente a reações de redução da acetofenona via transferência de hidrogênio e avaliar o efeito do substituinte R ligado ao nitrogênio na atividade catalítica do complexo;
- Avaliar o potencial citotóxico dos complexos $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})]^+$ através de ensaios *in vitro* utilizando células Hela (câncer de colo de útero) e células MDA MB 231 (câncer de mama);
- Avaliar o potencial anti-*Mycobacterium tuberculosis* dos complexos $[\text{RuCl}((\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})]^+$ através de ensaios *in vitro*.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes Químicos

Todas as sínteses dos complexos foram realizadas em atmosfera de argônio, de procedência White Martins, tratado por uma coluna de Sílica, Cloreto de Cálcio e Óxido de Manganês II. Os solventes de grau analítico foram adequadamente secos e destilados de acordo com a literatura [80]. Os complexos precursores $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{dmf})(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ foram sintetizados de acordo com a literatura [81-84]. Como precursor para síntese dos complexos foi utilizado o $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ da Strem e os ligantes aminofosfínicos foram sintetizados seguindo procedimentos já reportados na literatura para ligantes idênticos ou similares aos utilizados neste trabalho [31] [85].

4.2. – Análise Instrumental

Os espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e ^1H foram obtidos em diferentes espectrômetros: BRUKER Model DRX 200 (UFPR, Departamento de Química), Bruker Avance III 600 MHz (UFPR – Departamento de Bioquímica) e Bruker Avance 300 (Universidade de Ottawa – Canadá). A frequência de precessão do núcleo analisado será descrita na legenda de cada espectro, de acordo com o equipamento utilizado. Os deslocamentos químicos para os espectros de RMN de ^{31}P ^1H foram dados em ppm em relação ao ácido fosfórico utilizando capilar com $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_3\text{PO}_4$ 85%. As análises por espectroscopia vibracional na região do infravermelho foram realizadas em pastilhas de KBr, em um espectrofotômetro BIORAD Excalibur series (FTS 3500 GX) (UFPR- Departamento de Química). Os dados coletados na difração de raios X utilizando o programa COLLECT foram obtidos em um difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD utilizando radiação de MoK ($0,71073 \text{ \AA}$) (UFMS - Laboratório de Materiais inorgânicos, síntese inorgânica e cristalografia). As estruturas foram resolvidas pelo método direto utilizando o programa SHELXS-97. As análises por espectrometria de massas foram realizadas em um espectrômetro LTQ-XL Quadrupolo Linear Íon Trap da Thermo Scientific equipado com uma fonte ESI (UFPR -Departamento de Química). Para determinar a % de conversão do substrato nos testes catalíticos foi utilizado um GC-MS da marca Shimadzu modelo QP2010 Plus (UFPR – Laboratório de Ecologia Química e Síntese de Produtos Naturais) com uma coluna DB5 e Hélio como gás de arraste. As medidas de condutividade molar para todos os complexos sintetizados foram realizadas sob o abrigo de luz em um condutivímetro DIGIMED DM-31, previamente calibrado com uma solução padrão de $146,9 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ($\pm 0,5\%$, 25°C), equipado com uma célula de platina com constante de cela igual a 1,073. As soluções dos complexos foram preparadas em uma concentração igual a $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ em CH_2Cl_2 previamente

desaerado (UFPR – Departamento de Química). As análises de CHN foram realizadas utilizando um equipamento Thermo Scientific modelo Flash 2000. Os estudos eletroquímicos foram realizados utilizando-se um Potenciostato/Galvanostato μ - Autolab (type III) (UEPG – Grupo de Desenvolvimento de Eletrodos Modificados). A concentração de complexo utilizada foi de 1×10^{-3} mol/L, as medidas foram realizadas em atmosfera de nitrogênio, utilizando uma solução 0,1 mol/L de PTBA em acetonitrila, numa velocidade de varredura de 100 mV.s^{-1} , à temperatura ambiente. As medidas foram efetuadas em uma célula de configuração de três eletrodos, sendo o eletrodo de referência o par Ag/AgCl, fio de platina como contra eletrodo e como eletrodo de trabalho o carbono vítreo.

4.3. Testes Catalíticos

Os testes catalíticos foram realizados no Laboratório de Química Inorgânica Aplicada (UFPR) utilizando um aparato semelhante ao representado na Figura 26. Na metodologia adotada, adicionou-se ao balão de três bocas, primeiramente, um determinado volume de isopropanol e, posteriormente, o que corresponde à proporção estequiométrica de 1:20:500 (10, 200, 5000 μmol) ou 1:20:200 (10, 200, 2000 μmol) complexo:base:substrato. A quantidade de isopropanol adicionada em cada um dos testes foi calculada de tal forma que a solução formada totalizasse um volume final de 10 mL.

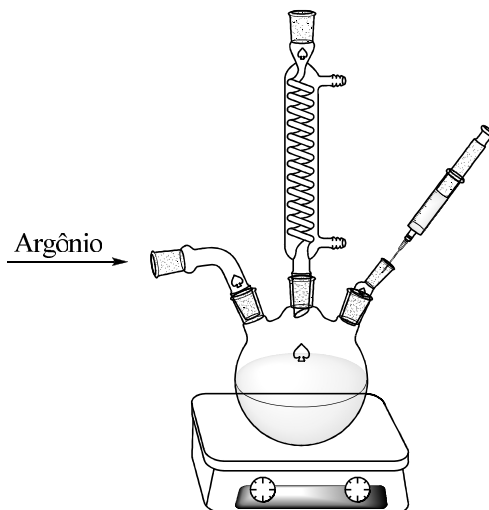


Figura 26 - Representação do sistema utilizado nos testes catalíticos.

Vale salientar que, assim como as sínteses dos compostos, os testes catalíticos foram realizados em atmosfera de argônio e que, após a adição da quantidade necessária de isopropanol e acetofenona, o sistema ficou em aquecimento até entrar em refluxo (82°C), após isso o composto em estudo e a base (solução de KOH em $i\text{Pr}$) foram adicionados e a partir deste momento começou a contar o tempo da reação.

A cada uma das alíquotas (retiradas intervalos de 1 hora) foi adicionado 20 μ L de HCl e um volume de 1 mL de éter. O sólido precipitado foi filtrado em colunas de celite para a retirada dos catalisadores e, em seguida, os valores de % de conversão foram obtidos por análises por CG-MS.

4.4. Ensaios de Atividade Citotóxica

Os ensaios de atividade citotóxica foram realizados no Instituto de Higiene, no departamento de Desarrollo Biotecnológico, em Montevideo – Uruguai por meio do projeto CAPES-UDELAR.

Nos testes de atividade citotóxica foram utilizadas duas linhagens de células: HeLa (provenientes de câncer de colo de útero) - cultivadas no meio de cultura Dulbecco's Modified Eagle's, e células MDA MB 231 (procedentes de câncer de mama) - cultivadas em meio RPMI-1640. Ambos meios receberam como suplemento soro fetal bovino a 10% e em todas as análises foram utilizadas 15.000 células por poço.

Foi preparada uma solução estoque a 10 mmol L⁻¹ de cada um dos complexos em DMSO, que foi posteriormente diluída no meio de cultura para obter concentrações menores de modo que a porcentagem de DMSO final fosse 1%. As células foram incubadas com cada composto (nas concentrações de 5, 10, 20, 50 e 100 μ M) por 48h a 37°C com 5% de CO₂ (a fim de simular a temperatura e concentração de CO₂ presentes no organismo). Cada composto em uma dada concentração foi testado duas vezes.

O sistema de determinação de % células viáveis após 48 horas de incubação com cada composto é chamado de contagem celular - Kit – 8 (teste de formazan). Para calcular a porcentagem de células viáveis foi utilizado como controle positivo poços com células sem qualquer tratamento (100 % viabilidade celular) e a medida da viabilidade é feita a partir da reação entre o componente do kit 8 com a desidrogenase (presente somente nas células vivas) que reduz o WST-8 dando origem ao corante formazan (Figura 27). Esse corante tem uma banda característica na região do UV-Vis em 460 nm e a absorbância dessa banda é proporcional ao número de células vivas.

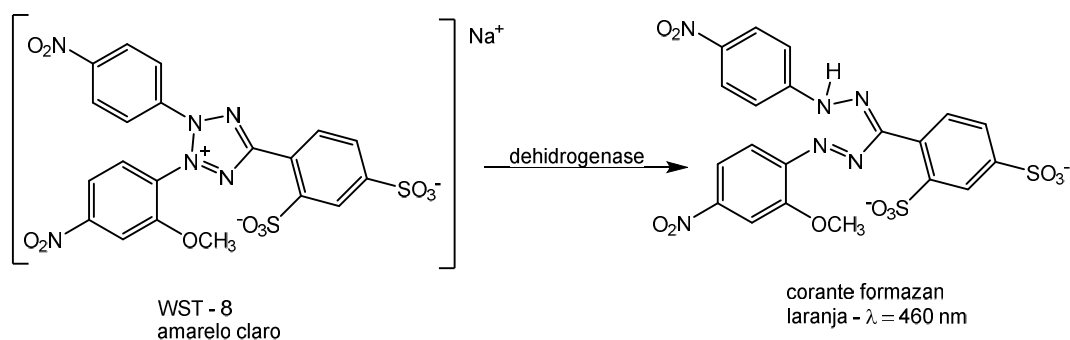


Figura 27 - Reação de óxido-redução do WST - 8 frente ao metabolismo celular.

4.5. Ensaios de Atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* e determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Os ensaios de atividade anti MT foram realizados na UNESP- Araraquara no Departamento de Ciências farmacêuticas em parceria com o grupo de pesquisa do Prof. Fernando Rogério Pavan.

Os complexos 1a-1c (com BF₄ e PF₆) foram solubilizadas em dimetilsulfóxido (DMSO). Todas as soluções estoque foram preparadas a 10.000 µg/mL e diluídas de acordo com a concentração inicial desejada no ensaio.

A concentração inibitória mínima (CIM) frente aos fármacos foi determinada pelo método *Resazurin Microtiter Plate Assay* - REMA em microplacas de 96 poços, descrito por Palomino et al [86]. Os isolados clínicos foram incubados em meio 7H9 suplementado com OADC por 7-10 dias a 37°C, até atingir uma turvação igual à escala 1 de Mcfarland (grau de turbidez da solução que está relacionado à quantidade de bactérias por mililitro) e, em seguida, foram diluídos 1:20 no mesmo meio de cultura para utilização no experimento.

As soluções estoque dos complexos foram diluídas em meio de cultivo líquido 7H9 enriquecidos com suplemento contendo albumina bovina, dextrose, catalase e ácido oleico (OADC) de forma que a maior concentração nos poços das microplacas fosse de 25µg/mL. Foi feita uma diluição seriada (diluição 1:2) até a menor concentração utilizada, de 0,098 µg/mL.

Em seguida 100 µl do inóculo bacteriano, previamente padronizado, foram adicionados. As placas foram incubadas a 37°C por 7 dias para o crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*. Após o período de incubação inicial, foram adicionados 30 µL da solução de resazurina a 0,01% em água destilada estéril em todos os poços da microplaca e incubação por 24 h a 37 °C. A resazurina apresenta um potencial redox, com mudança colorimétrica e propriedade fluorescente em resposta ao metabolismo celular (Figura 28). O revelador age como indicador da multiplicação celular e/ou viabilidade; sendo que a cor azul representa a ausência de multiplicação/viabilidade celular e a rosa multiplicação ou presença de viabilidade [86].

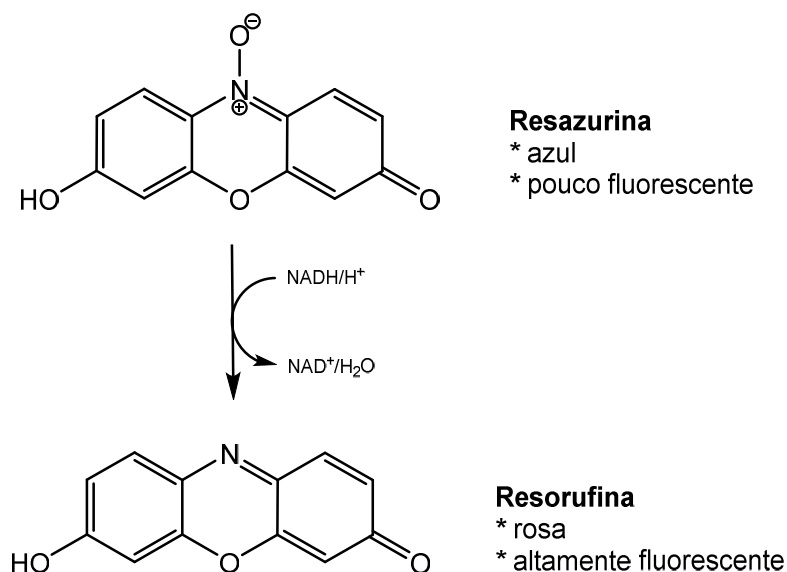


Figura 28 - Reação de óxido-redução da resazurina frente ao metabolismo celular dando origem à resorufina.

A leitura da placa após as 24 h foi feita pela mudança na coloração dos poços e foi realizada a leitura da fluorescência nos comprimentos de onda de 530/570 nm (excitação) em um espectrofotômetro (Cytation 5 Cell Imaging Multi-Mode Reader). As leituras de fluorescência indicam o crescimento bacteriano, sendo que o controle positivo é 100% de crescimento e o controle negativo é 0% de crescimento. A CIM foi definida como a menor concentração do fármaco capaz de inibir o crescimento de 90% do inóculo comparado ao controle positivo.

Compostos que apresentaram $CIM \leq 12,5 \mu\text{g/mL}$ foram considerados promissores, e selecionados para a próxima etapa: determinação da citotoxicidade.

4.6. Determinação da citotoxicidade (IC_{50}) dos complexos promissores do teste anti-*Mycobacterium tuberculosis* utilizando células MRC-5.

As células MRC-5 (células de fibroblastos pulmonares normais) provenientes da American Type Culture Collection (Manassas, VA, EUA), foram incubadas em meio DMEM suplementado com FBS (soro fetal bovino) a 10% com 1% de penicilina (100 U / ml) - streptomomicina (100 μg / ml). As células foram mantidas num ambiente humidificado a 37°C com 5% de CO_2 e subcultivadas duas vezes por semana.

Um ensaio de redução de resazurina foi utilizado para investigar a citotoxicidade de várias drogas para células MRC-5. O ensaio baseia-se na redução do corante indicador, resazurina à resorufina altamente fluorescente pelas células viáveis. As células não viáveis rapidamente perdem a capacidade metabólica para reduzir a resazurina e, portanto, não produzem um sinal fluorescente.

Resumidamente, as células foram separadas por tratamento com 0,25% de tripsina /EDTA (VitroCell, Brasil) e $2,5 \times 10^4$ das células foram colocadas em cada poço de uma placa de cultura celular de 96 poços (Costar, EUA) num volume total de 100 μ l. As células foram deixadas aderir durante a noite e, em seguida, foram tratadas com diferentes concentrações de drogas. Após 24 h de incubação na presença dos compostos, o meio foi removido e 50 mL de resazurina (Sigma-Aldrich, Alemanha) 0,01% w / v em DMEM, foi adicionado a cada poço e as placas foram incubadas a 37 ° C durante três horas.

A fluorescência foi medida num leitor de placas Biotek Sinergia H1 (Biotek, Winooski, VT) utilizando um comprimento de onda de excitação de 530 nm e um comprimento de onda de emissão de 570 nm. As células não tratadas constituíram o controle negativo (células viáveis), e as células tratadas com doxorubicina, a 100 nmol, (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) constituíram o controle positivo (células não viáveis).

Os valores de IC_{50} representam as concentrações de amostras necessárias para inibir 50% da proliferação celular e foram calculados a partir de uma curva de calibração.

5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1. Síntese dos ligantes P-N^R-P

Todos os ligantes utilizados no trabalho foram sintetizados e purificados em nosso laboratório, seguindo procedimentos descritos na literatura [31] [85]. O procedimento de síntese para cada um deles será descrito abaixo.

5.1.1. P-N^{CH₂py}-P e P-N^{CH₂Ph}-P

Os ligantes foram obtidos a partir da adição da amina primária (benzilamina ou 2-picolilamina - 9,3 mmol) em um frasco Schlenk contendo 30 mL de DCM e Et₃N (18,6 mmol). Essa solução foi mantida sob argônio a 0°C e a ela foi adicionado a PPh₂Cl (18,6 mmol). Após a adição de toda a PPh₂Cl, a solução foi removida do banho de gelo e mantida sob agitação durante 3 h. Após esse período, o solvente foi removido sob vácuo e o sólido foi lavado com água (10 mL) e a adição de 20 mL de etanol deu origem a um sólido branco que foi filtrado em funil de placa porosa e seco sob vácuo por 2h.

P-N^{CH₂py}-P. Rendimento: 75% (3,30 g; 6,9 mmol). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8,37 (dd, 1H, α - py); 7,50-7,20 (m, 20H, Ar (PPh₂)₂ e 1H py); 6,97 (dd, 1H, py); 6,64 (dd, 1H, py); 4,67 (t, 2H, CH₂py). ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ /ppm: 62,4.

P-N^{CH₂Ph}-P. Rendimento: 84% (3,0 g; 6,5 mmol). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7,47-7,25 (m, 20H, Ar (PPh₂)₂); 7,15 (m, 3H, Ar benzilamina); 6,8 (m, 2H, Ar benzilamina); 4,52 (t, 2H, CH₂Ph). ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 60,3.

5.1.2. P-N^{Ph}-P e P-N^{p-tol}-P

Os ligantes foram obtidos a partir da lenta adição de PPh₂Cl (3,6 mmol) em um frasco do tipo Schlenck contendo a amina primária (anilina ou p-toluidina - 3,6 mmol) e Et₃N (15 mL) em 60 mL de DCM. Essa solução foi mantida em atmosfera inerte e após 30 minutos uma segunda porção de PPh₂Cl (3,6 mmol) foi adicionada e a reação foi mantida em atmosfera de argônio por mais 12 horas. Após esse período o excesso de Et₃N foi removido sob vácuo e o resíduo remanescente foi dissolvido em 40 mL de DCM, lavado com solução saturada de NaOH (3 x 10 mL) e a fase orgânica foi secada com MgSO₄. O sulfato foi removido por filtração e o filtrado foi mantido sob vácuo até obter-se um resíduo amarelado. O resíduo foi recristalizado em DCM/CH₃CN (1:2) a 4°C dando origem a cristais transparentes referente ao produto de interesse.

P-N^{Ph}-P. Rendimento: 78% (1,30 g; 2,8 mmol). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7,40-7,20 (m, 20H, Ar (PPh₂)₂); 6,93 (m, 3H, Ar anilina); 6,63 (m, 2H, Ar anilina). ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 68,3.

P-N^{p-tol}-P. Rendimento: 75% (1,28 g; 2,7 mmol). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7,40-7,20 (m, 20H, Ar (PPh₂)₂); 6,74 (d, 2H, Ar p-tol-N); 6,50 (d, 2H, Ar p-tol-N); 2,20 (s, 3H, CH₃ p-tol). ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 68,2.

5.2. Reatividade dos ligantes P-N^R-P com [RuCl₂(PPh₃)₃]

Para facilitar a diferenciação entre os possíveis modos de coordenação do ligante P-N^{CH₂py}-P, somente no tópico envolvendo a reatividade dos ligantes com o precursor [RuCl₂(PPh₃)₃], será designado como **P-P^{py}** a coordenação do ligante **P-N^{CH₂py}-P** através dos dois átomos de fósforo e **P-N^{py}** para a coordenação através dos átomos de fósforo e nitrogênio. Não se faz necessário essa distinção nos outros tópicos porque todas as outras sínteses deram origem a produtos com o ligante coordenado pelos dois átomos de fósforo.

5.2.1. Síntese dos complexos com fórmula geral *trans*-[RuCl₂(P-N^R-P)₂]

Metodologia 1:

Os complexos dessa série foram obtidos a partir da adição do [RuCl₂(PPh₃)₃] (70 mg; 0,073 mmol) com o ligante P-N^R-P (0,146 mmol) em um frasco do tipo Schlenk contendo 20 mL de DCM. Logo após a adição dos dois compostos, observa-se uma mudança da coloração do meio reacional, que vai de marrom/laranja para amarelo. Após 5 minutos de reação, a solução foi reduzida à um volume de ~ 1mL e 20 mL de hexano foram adicionados para forçar a precipitação. O sólido amarelo formado foi filtrado, lavado com metanol e éter etílico e seco sob vácuo. Os produtos foram analisados por RMN de ³¹P {¹H} e ¹H.

Metodologia 2:

Os complexos dessa série foram obtidos a partir da adição do [RuCl₂(η⁶-*p*-cimeno)]₂ (25 mg; 0,040 mmol) com o ligante P-N^R-P (0,163 mmol) em 20 mL de DCM previamente deaerado. Após 30 de reação foi observada a mudança de coloração do meio reacional que foi de laranja para amarelo e a solução foi reduzida à um volume de ~ 1mL e 20 mL de hexano foram adicionados para forçar a precipitação. O sólido amarelo formado foi filtrado, lavado com metanol e éter etílico e seco sob vácuo. Os produtos foram analisados por RMN de ³¹P {¹H} e ¹H. A lenta evaporação de uma solução do complexo *trans*-[RuCl₂(P-N^{CH₂Ph}-P)₂] em DMC levou à formação de monocristais que foram analisados por difração de raios-X.

*Para a reação contendo o ligante P-N^{CH₂py}-P obteve-se uma mistura de isômeros de ligação, com o ligante coordenado nas formas P-P e P-N. Através do RMN de ³¹P {¹H} é possível identificar quais sinais correspondem a cada um dos isômeros. A reação com o ligante P-N^{p-tol}-P deu origem a um produto (**P5**) insolúvel em DCM e em outros solventes disponíveis para fazer RMN, tais como CDCl₃ e MeOD o que impossibilitou a caracterização deste produto por essa técnica.

***trans*-[RuCl₂(P-P^{py})₂] e *trans*-[RuCl₂(P-P^{py})(P-N^{py})] (P1) (mistura):** RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8,82 (m); 8,16 (m); 8,0 (m); 7,79-6,89 (m); 6,78 (m); 6,43 (d); 6,18 (d); 5,25 (d alargado); 4,94 (q); 4,62 (t).

***trans*-[RuCl₂(P-P^{py})₂] (P2):** RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 76,7 (s)

***trans*-[RuCl₂(P-^pPy)(P-N^pPy)] (P1) (mistura):** RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 96 (ddd, ²J_{P-P} = 371,2 Hz/ 29,0 Hz, ⁴J_{P-P} = 6,7 Hz), 86,8 (dd, ²J_{P-P} = 40,5 Hz/ 29 Hz); 65,7 (ddd, ²J_{P-P} = 371,2 Hz/ 40,5 Hz/ 15,2 Hz) e δ 53,2 (dd, ²J_{P-P} = 15,2 Hz, ⁴J_{P-P} = 6,7 Hz).

***trans*-[RuCl₂(P-N^{CH₂Ph}-P)₂] (P3):** RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7,60 – 6,75 (m, 50H, Ar (PPh₂)₄ e NCH₂Ph); 4,56 (qt, 4H, -(CH₂N)₂). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 79,4.

***trans*-[RuCl₂(P-N^{Ph}-P)₂] (P4):** RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7,89 – 7,60 (m, Ar PPh₂ e NPh). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 80,6.

5.2.2. Síntese dos complexos de fórmula geral *cis*-[RuCl₂(P-N^R-P)₂] – Isomerização Fotoquímica

O complexo [*trans*-RuCl₂(P-N^R-P)₂] (0,0120 mmol - aproximadamente 10 mg) foi colocado em um tubo J. Young contendo 500 µL de DCM. Essa solução foi exposta a luz por 72 horas, período no qual foi observada a mudança de coloração da solução de amarelo para verde, e o acompanhamento da reatividade por RMN de ³¹P {¹H} demonstrou que ocorreu a conversão total do complexo com cloretos em *trans* para o seu isômero *cis*.

***cis*-[RuCl₂(P-N^{CH₂Py}-P)₂] (P2') :** RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8,41 (m, 4H); 8,16 (m, 2H); 7,82 (m, 4H); 7,48 (m, 4H); 7,37 – 6,58 (m, 30H, Ar); 6,42 (m, 4H); 4,81 (m alargado, 4H (CH₂py)₂). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 78,0 (t); 55,0 (t).

***cis*-[RuCl₂(P-N^{CH₂Ph}-P)₂] (P3'):** RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8,50 (m, 4H); 7,59 – 6,89 (m, 38H, Ar); 6,69 (m, 4H); 6,46 (m, 4H); 4,61 (m alargado, 2H CH₂Ph); 4,27 (m alargado, 2H CH₂Ph). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 89,0 (t); 57,0 (t).

***cis*-[RuCl₂(P-N^{Ph}-P)₂] (P4'):** RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8,14 (m, 4H); 7,85 (m, 4H); 7,40 – 6,56 (m, 42H, Ar). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 80,0 (t); 56,35 (t).

***cis*-[RuCl₂(P-N^{p-tol}-P)₂] (P5'):** RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8,13 (m, 4H); 7,79 (m, 4H); 7,39 – 6,50 (m, 40H, Ar); 2,15 (s, 6H, CH₃ (p-tol)). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 80,7 (t); 55,0 (t).

5.3. Reatividade dos ligantes $P-N^R-P$ ($R = CH_2py$ e CH_2Ph) com $[RuCl_2(CO)(dmf)(PPh_3)_2]$

Nesta etapa do trabalho foram realizados vários testes a fim de favorecer a formação de um único produto no meio reacional. Portanto, as reações descritas a seguir são as que resultaram em um menor número de produtos, facilitando a interpretação dos espectros e atribuição dos sinais.

5.3.1. *cis* - $[RuCl_2(CO)(PPh_3)(P-N^{CH_2py}-P)]$ (P6)

Foram colocados em um Schlenck o complexo $[RuCl_2(CO)(dmf)(PPh_3)_2]$ (50 mg; 0,063 mmol) e o ligante $P-N^{CH_2py}-P$ (30 mg; 0,063 mmol) 20 mL de isopropanol. O sistema foi mantido a 82°C sob agitação magnética durante 24 horas. Após esse período, o sólido amarelo em suspensão foi filtrado, lavado com metanol e hexano e seco sob vácuo.

cis - $[RuCl_2(CO)(PPh_3)(P-N^{CH_2py}-P)]$ (P6)

RMN de ^{31}P $\{^1H\}$ (81 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 69,2 (dd, $^2J_{P-P} = 43,5$ Hz/ 16,5 Hz); 63,6 (dd, $^2J_{P-P} = 361,5$ Hz/ 43,5 Hz); 17 (dd, $^2J_{P-P} = 361,5$ Hz/ 16,5 Hz). FTIR (pastilha de KBr) ν/cm^{-1} : 1961 (C O); 1481 (P- C_{Ar}); 1433 (P- C_{Ar}); 1093 (P- C_{Ar}); 800 (P-N-P).

5.3.2. *trans*- $[RuCl_2(CO)(PPh_3)(P-N^{CH_2py}-P)]$ (P7)

Foram colocados em um Schlenck o complexo $[RuCl_2(CO)(dmf)(PPh_3)_2]$ (50 mg; 0,063 mmol) e o ligante $P-N^{CH_2py}-P$ (30 mg; 0,063 mmol) em 20 mL de uma mistura 1:1 de DCM/MeOH. A solução resultante foi mantida a 70°C sob agitação magnética durante 3 horas. Após esse período, o sólido amarelo em suspensão foi filtrado, lavado com metanol e hexano e seco sob vácuo para posterior análise por RMN de ^{31}P $\{^1H\}$. Foi obtido uma mistura entre os isômeros *cis* e *trans*.

trans- $[RuCl_2(CO)(PPh_3)(P-N^{CH_2py}-P)]$ (P7)

RMN de ^{31}P $\{^1H\}$ (81 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm : 76,0 ppm (dd, $^2J_{P-P} = 317,8$ Hz/ 40,5 Hz); 54,7 ppm (dd, $^2J_{P-P} = 40,5$ Hz/ 26,0 Hz); 29 ppm (dd, $^2J_{P-P} = 317,8$ Hz/ 26,0 Hz).

5.3.3. *cis* - $[RuCl_2(CO)(PPh_3)(P-N^{CH_2Ph}-P)]$ (P8)

Foram colocados em um Schlenck o $[RuCl_2(CO)(dmf)(PPh_3)_2]$ (50 mg; 0,063 mmol) e o ligante $P-N^{CH_2Ph}-P$ (30 mg; 0,063 mmol) em 20 mL de DCM. A solução resultante foi

mantida à temperatura ambiente sob agitação magnética durante 3 horas. Após esse período, o sólido amarelo em suspensão foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com metanol e hexano e seco sob vácuo.

***cis* - [RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-N^{CH₂Ph}-P)] (P8)**

RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 69,9 (dd, ²J_{P-P} = 45,0 Hz/ 16,0 Hz); 65,6 (dd, ²J_{P-P} = 363,9/45,4 Hz); 16,7 (dd, ²J_{P-P} = 363,9 Hz/ 16,0 Hz). FTIR (pastilha de KBr) ν/cm⁻¹: 1975 (C O); 1483 (P-C_{Ar}); 1435 (P-C_{Ar}); 1095 (P-C_{Ar}); 794 (P-N-P).

5.3.4. *trans* - [RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-N^{CH₂Ph}-P)] (P9) – Isomerização Fotoquímica

O complexo *cis* - [RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-N^{CH₂Ph}-P)] (20 mg; 0,021 mmol) foi colocado em um Schlenck contendo 10 mL de DCM. Foi realizado processo de troca gasosa (argônio/vácuo) e o frasco foi mantido na luz por 24 horas. A solução obtida após esse período foi analisada por RMN de ³¹P {¹H}. Essa reação deu origem ao isômero *cis*, entretanto a conversão não foi total resultando em uma mistura entre os isômeros *cis* e *trans*.

***trans* - [RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-N^{CH₂Ph}-P)] (P9):** RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 76,0 ppm (dd, ²J_{P-P} = 315,7 Hz/ 43,0 Hz); 55,5 ppm (dd, ²J_{P-P} = 43,0 Hz/ 26,5 Hz); 29 ppm (dd, ²J_{P-P} = 315,7 Hz/ 26,5 Hz).

5.4. Síntese dos complexos da série 1: [RuCl(⁶-*p*-cimeno)(P-N^R-P)]⁺ R= CH₂py (1a), CH₂Ph (1b), Ph (1c), *p*-tol (1d)

Os complexos foram obtidos a partir da reação entre [RuCl₂(η⁶-*p*-cimeno)]₂ (0,098 mmol) e o ligante aminofosfínico, P-N^R-P (0,197 mmol), em metanol à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, observou-se a mudança da coloração da solução que passou de vermelho tijolo para amarelo e, a esse meio reacional, foi adicionado um excesso de 5 vezes (em relação ao precursor) de NH₄PF₆ ou NaBF₄. Essa solução foi mantida sob agitação por mais 1h. Após esse período foi adicionado éter etílico e o sólido remanescente foi filtrado, lavado com água (para remover o excesso de sais), éter etílico e seco sob vácuo.

[RuCl(⁶-*p*-cimeno)(P-N^{CH₂py}-P)]BF₄ (1a.BF₄). Rendimento: 90% (147 mg; 0,177 mmol)
Análise elementar C₄₀H₄₀BClF₄N₂P₂Ru Calc. C 57,60; H 4,83; N 3,36. Encontrado: C 56,99; H 4,82; N 2,72. RMN de ¹H (CD₂Cl₂, 600MHz): 8,05 (bd, 1H (α - py)) 7,81-7,37 (m, 20H

(PPh₂)₂); 7,13 (td, $J = 7.96$ Hz, $J = 1.54$ Hz, 1H, py) 6,86 (dd, $J = 7.78$ Hz, $J = 4.98$ Hz, 1H, py); 6,25 (d, $J = 6.04$ Hz, 2H, Ar (*p*-cimeno)); 5,97(d, $J = 7.78$ Hz, 1H, py); 5,60 (d, $J = 6.04$ Hz, 2H, Ar (*p*-cimeno)); 4,40 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H, py-CH₂-N); 2,54 (sp, $J = 7.13$, 1H, CH - ⁱPr); 1,63 (s alargado, 3H, CH₃ (*p*-cimeno)); 1,10 (s, 6H, CH(CH₃)₂ - ⁱPr). RMN de ³¹P {¹H} (CDCl₃, 81 MHz): 79,8. ESI/MS [M]⁺ (exp(DCM)/calc) = 747,23/747,14. κ ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$): 35,48.

[RuCl(⁶-*p*-cimeno)(P-N^{CH₂Ph}-P)]BF₄ (1b.BF₄). Rendimento: 94% (154 mg; 0,185 mmol). Análise elementar C₄₁H₄₁BClF₄NP₂Ru Calc. C 59,11; H 4,96; N 1,68. Encontrado: C 59,26; H 5,07; N 1,02. RMN de ¹H (CD₂Cl₂, 600MHz): 7,73-7,34 (m, 20H (PPh₂)₂) 7,06 (m, 1H, Ar (PhCH₂N)); 6,93 (d alargado, 2H, Ar (PhCH₂N)); 6,62 (d alargado, 2H, Ar (PhCH₂N)); 5,92 (d, $J = 6.30$ Hz, 2H, Ar *p*-cimeno); 5,64 (d, $J = 6.30$ Hz, 2H, Ar *p*-cimeno); 4,37 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H, -CH₂-N); 2,62 (sp, $J = 7.02$, 1H, CH - ⁱPr); 1.73 (s alargado, 3H, CH₃ *p*-cimeno); 1,10 (s, 6H, CH(CH₃)₂ - ⁱPr). RMN de ³¹P {¹H} (CDCl₃, 81 MHz): 80,1. ESI/MS [M]⁺ (exp(DCM)/calc) = 746,15/746,14. κ ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$): 49,53.

[RuCl(⁶-*p*-cimeno)(P-N^{Ph}-P)]BF₄ (1c.BF₄). Rendimento: 89% (143 mg, 0,175 mmol). Análise elementar C₄₀H₃₉BClF₄NP₂Ru Calc. C 58,66; H 4,80; N 1,71. Encontrado: C 58,80; H 4,84; N, 1,17. RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): 7,75-7,34 (m, 20H (PPh₂)₂); 7,12-6,95 (m, 3H, Ar- anilina); 6,59 (bd, 2H, Ar-anilina); 6,11 (d, $J = 6.30$ Hz, 2H, Ar *p*-cimeno); 5,88 (d, $J = 6.30$ Hz, 2H, Ar *p*-cimeno); 2,57 (sp, $J = 7.03$ Hz, 1H, CH - ⁱPr); 1,72 (s alargado, 3H, CH₃ *p*-cimeno); 1,14 (s, 6H, CH(CH₃)₂ - ⁱPr). ³¹P {¹H} NMR (CDCl₃, 81 MHz): 79,0. ESI/MS [M]⁺ (exp(DCM)/calc) = 732,26/732,13. κ ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$): 36,69.

[RuCl(⁶-*p*-cimeno)(P-N^{p-tol}-P)]BF₄ (1d.BF₄). Rendimento 82% (134 mg; 0,161 mmol). Análise elementar C₄₁H₄₁BClF₄NP₂Ru Calc. C 59,11; H 4,96; N 1,68. Encontrado: C 57,78; H 4,94; N, 1,29. RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): 7,65-7,30(m, 20H (PPh₂)₂); 6,85 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H, Ar- *p*-tol); 6,45 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H, Ar-*p*-tol); 6,03 (d, $J = 6.02$ Hz, 2H, Ar *p*-cimeno); 5.76 (d, $J = 6.02$ Hz, 2H, Ar *p*-cimeno); 2.53 (sp, $J = 6.95$ 1H, CH - ⁱPr); 2,17 (s alargado, 3H, CH₃ *p*-cimeno); 1,66 (s alargado, 3H, CH₃ *p*-tol); 1,11 (s, 6H, CH(CH₃)₂ - ⁱPr). ³¹P {¹H} NMR (CDCl₃, 81 MHz): 78,90. ESI/MS [M]⁺ (exp(DCM)/calc) = 746,25/746,14. κ ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$): 44,82.

* Os dados espectroscópicos para os complexos de 1a-1d.PF₆ como contra-íon são praticamente os mesmos desses descritos acima, com a exceção de que no RMN de ³¹P um septeto é observado, devido à presença do ânion PF₆. Valores de condutividade molar para os complexos com PF₆ como contra íon: κ ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$): **1a.PF₆**/47,49; **1b.PF₆**/37,91; **1c.PF₆**/29,84; **1d.PF₆**/56,58.

** Para os complexos **1a.PF₆**, **1b.BF₄**, **1c.BF₄** e **1d.PF₆** foram obtidos mono-cristais a partir da lenta evaporação de uma solução do complexo em DCM e os mesmos foram analisados por difração de raios-X.

5.4.1. Reatividade dos complexos [RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(P-N^R-P)]BF₄ R = CH₂py e CH₂Ph com NaOMe

Foram colocados em um tubo Schlenck o complexo [RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(P-N^R-P)]BF₄ (R = CH₂py, CH₂Ph – 0,036 mmol) e NaOMe (3 mg; 0,055 mmol) em 15 mL de uma mistura DCM/MeOH 1:3. O sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 4h. Após esse período, observou-se a mudança de coloração da solução de amarelo para laranja. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido remanescente foi analisado por RMN de ³¹P {¹H} e ¹H.

5.5. Síntese dos ligantes P-N^R-py

5.5.1. Síntese do ligante P-N^H-py

Uma mistura contendo 2-aminopiridina (1g; 10,6 mmol) e Et₃N (1,5 mL; 10,6 mmol) foram dissolvidos em 20 mL de THF. Essa solução foi resfriada a 0°C e PPh₂Cl (2,0 mL; 10,6 mmol) foram lentamente adicionados. A solução foi deixada atingir a temperatura ambiente e foi mantida sob agitação magnética por mais 6 horas. Após esse período, o sal de amônio foi separado por filtração e o solvente removido à vácuo. O óleo residual foi dissolvido em DCM e o sólido de interesse foi obtido a partir da precipitação com metanol. Rendimento: 65% (1,9 g; 6,9 mmol) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8,05 (m, 1H, α -py); 7,50 – 7,30 (m, 10H Ar PPh₂ e 1H py); 7,02 (m, 1H, py); 6,68 (ddd, 1H py), 5,44 (d alargado, NH). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ /ppm: 23,1.

5.5.2. Síntese do ligante P-N^{Me}-py

O ligante foi obtido a partir da adição de 2-metil(aminopiridina) (1g; 9,3 mmol) em um balão contendo 20 mL de éter etílico. Essa solução foi resfriada a -70°C (gelo seco e acetona) e o *n*-BuLi (7 mL de uma solução 1,4 mol/L em hexano; 9,8 mmol) foi lentamente adicionado. A solução foi mantida sob agitação por 1h e em seguida PPh₂Cl (1,7 mL; 9,5 mmol) foram adicionados. Após atingir a temperatura ambiente, a solução foi mantida sob agitação magnética por mais 24h. Após esse período, foram adicionados 3 mL de água ao

meio reacional e a fase orgânica foi extraída com éter etílico (2 x 10 mL). Essa solução foi seca na presença de Na₂SO₄ por 30 minutos. Depois desse período, o sal foi removido por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida dando origem à um óleo laranja ao qual foram adicionados 2 mL de metanol e mantido no freezer por uma noite para obtenção de cristais transparentes referentes ao produto de interesse. Rendimento: 60% (1,63 g; 5,58 mmol). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8,24 (m, 1H, α-py); 7,50 (m, 1H, py); 7,47 – 7,35 (m, 10H Ar PPh₂ e 1H py); 6,75 (m, 1H, py); 2,92 (s, 3H NCH₃). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 48,0.

5.5.3. Síntese do ligante P-N^{CH₂Ph}-py

A 2-benzil(aminopiridina) (2g; 10,8 mmol) foi adicionada à um balão contendo 20 mL de THF. Essa solução foi resfriada a -70°C e o *n*-BuLi (7,3 mL de uma solução 1,6 mol/L em hexano; 11,5 mmol) foi lentamente adicionado. A solução foi mantida sob agitação por 1h e em seguida a PPh₂Cl (2,0 mL; 10,8 mmol) foi adicionada. Após atingir a temperatura ambiente, a solução foi mantida sob agitação magnética por mais 24h. Após esse período foram adicionados 5 mL de água ao meio reacional e a fase orgânica foi extraída com éter etílico (2 x 10 mL). Essa solução foi seca na presença de Na₂SO₄ por 30 minutos. Depois desse período o sal foi removido por filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo final foi adicionado etanol e a solução foi mantida no freezer por 12h. Após esse período observou-se a formação de um sólido que foi filtrado dando origem ao produto de interesse. Rendimento: 35% (1,40g; 3,78 mmol). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8,22 (m, 1H, α-py); 7,48-7,36 (m, 5H, Ar); 7,33 – 7,20 (m, 7H Ar); 7,12 (m, 1H, py); 7,0 (m, 3H, Ar); 6,83 (m, 1H, py); 6,71 (m, 1H, py); 4,90 (s, 2H, NCH₂Ph). RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz, CH₂Cl₂) δ/ppm: 48,6.

5.6. Síntese dos complexos da série 2: [RuCl(η⁶-*p*-cimeno)(P-N^R-py)]BF₄

Os complexos foram obtidos a partir da reação entre [RuCl₂(η⁶-*p*-cimeno)]₂ (0,098 mmol) e o ligante aminofosfínico, P-N^R-py (0,197 mmol), em metanol à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, observou-se a mudança da coloração da solução que passou de vermelho tijolo para amarelo e, a esse meio reacional, foi adicionado um excesso de 5 vezes (em relação ao precursor) de NaBF₄. Essa solução foi mantida sob agitação por mais 1h. Após esse período foi adicionado éter etílico e o sólido remanescente foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com água (para remover o excesso de sais), éter etílico e seco sob vácuo por 2h.

[RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(P-N^H-py)]BF₄ (2e.BF₄): Rendimento 82% (105 mg; 0,161 mmol). RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): 9,29 (m, 1H, NH); 8,61 (m, 1H, α -py); 7,85 (m, 2H, py); 7,56-7,30 (m, 10H PPh₂); 6,70 (m, 1H, py); 5,91 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 5,61 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 5,55 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 4,76 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 2,21 (sp, 1H, CH - ^{*i*}Pr); 2,06 (s, 3H, CH₃ *p*-cimeno); 1,02 (3H, CH₃ - ^{*i*}Pr); 0,82 (s, 3H, CH₃ - ^{*i*}Pr). ³¹P {¹H} NMR (CDCl₃, 81 MHz): 91,80. ESI/HRMS [M]⁺ (exp(DCM)/calc) = 549,0802/549,0800. _m (μ S·cm²·mol⁻¹): 11,24.

[RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(P-N^{Me}-py)]BF₄ (2f.BF₄): Rendimento 85% (111 mg; 0,167 mmol). RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): 8,97 (m, 1H, α -py); 7,89-7,45 (m, 10H PPh₂ e 1H py); 7,08 (m, 1H, py); 6,91 (d, 1H, py); 5,98 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 5,78 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 5,45 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 5,26 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 3,06 (d, 3H, NCH₃); 2,47 (sp, 1H, CH - ^{*i*}Pr); 1,93 (s, 3H, CH₃ *p*-cimeno); 1,03 (3H, CH₃ - ^{*i*}Pr); 1,00 (s, 3H, CH₃ - ^{*i*}Pr). ³¹P {¹H} NMR (CDCl₃, 81 MHz): 112,3. ESI/HRMS [M]⁺ (exp(DCM)/calc) = 563,0946/563,0951. _m (μ S·cm²·mol⁻¹): 31,69.

[RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(P-N^{CH₂Ph}-py)]BF₄ (2g.BF₄): Rendimento 80% (116 mg; 0,157 mmol). RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): 9,08 (m, 1H, α -py); 8,11 (m, 2H, Ar); 7,10-6,95 (m, 4H Ar); 6,83 (m, 2H, Ar); 6,55 (d, 1H, Ar); 5,99 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 5,96 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 5,37 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 5,28 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 4,95 (m, 1H, CH₂Ph); 4,80 (m, 1H, CH₂Ph); 2,38 (sp, 1H, CH - ^{*i*}Pr); 1,88 (s, 3H, CH₃ *p*-cimeno); 1,05 (3H, CH₃ - ^{*i*}Pr); 0,95 (s, 3H, CH₃ - ^{*i*}Pr). ³¹P {¹H} NMR (CDCl₃, 81 MHz): 109,7. ESI/HRMS [M]⁺ (exp(DCM)/calc) = 639,1270/639,1264. _m (μ S·cm²·mol⁻¹): 33,26.

*Para os complexos **2e.BF₄** e **2f.BF₄** a lenta evaporação de uma solução bifásica DCM/hexano de cada um dos complexos deu origem à mono-cristais que foram analisados por difração de raios-X.

5.6.1. Síntese do complexo [RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(P-N-P)] (2h)

O complexo neutro RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(P-N-P)] foi obtido por duas rotas distintas. Na primeira rota, o ligante **P-N^H-py** (0,050 g; 0,180 mmol) foi dissolvido em 20 mL de THF e essa solução foi resfriada a -70°C. A essa solução o *n*-BuLi (112 μ L de uma solução 1,6 mol.L⁻¹; 0,180 mmol) foi lentamente adicionado. O sistema foi mantido sob agitação até que atingisse a temperatura ambiente quando o dímero [RuCl₂(η^6 -*p*-cimeno)₂] (0,050g; 0,081 mmol) foi adicionado. O sistema foi colocado em um banho de óleo a 60°C e a solução imediatamente passou de uma coloração laranja para amarela. A solução resultante foi

seca à vácuo e ao resíduo foi adicionado 1 mL de CH₂Cl₂ e um sólido foi precipitado com a adição de hexano.

Na segunda rota, foram adicionados a Et₃N (28 µL; 0,024 mmol) em uma solução contendo o complexo **2e.BF₄** (0,015 g; 0,024 mmol) em 5 mL de THF. A solução foi mantida sob agitação durante 30 minutos e após esse período o solvente foi removido sob pressão reduzida e ao sólido remanescente foi adicionado um volume mínimo de CH₂Cl₂ e a precipitação foi feita pela adição de hexano. O sólido obtido foi filtrado e seco sob pressão reduzida. RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz): 8,46 (m, 1H, α-py); 7,85 (m, 2H, Ar); 7,67 (m, 2H, Ar); 7,48-7,33 (m, 6H Ar); 7,18 (m, 2H, Ar); 6,96 (d, 1H, py); 6,15 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 5,68 (d, 1H, Ar *p*-cimeno); 5,39 (m, 2H, Ar *p*-cimeno); 4,95 (m, 1H); 2,34 (sp, 1H, CH-*i*Pr); 2,15 (s, 3H, CH₃ *p*-cimeno); 1,12 (s, 3H, CH₃ - *i*Pr) ; 0,85 (s, 3H, CH₃ - *i*Pr). ³¹P {¹H} NMR (CDCl₃, 81 MHz): 95,6.

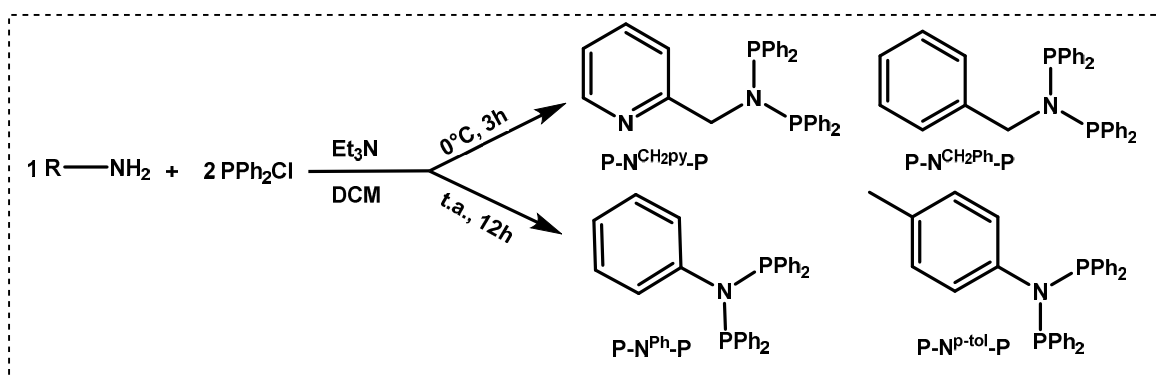
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Ligantes P-N^R-P

6.1.1. Síntese dos ligantes

Os ligantes do tipo P-N^R-P foram todos sintetizados em nosso laboratório de acordo com a rota representada no Esquema 1.

Esquema 1 - Rota sintética para obtenção dos ligantes P-N^R-P.



A rota sintética para obtenção dos ligantes P-N^R-P com R = CH₂py e CH₂Ph foi reproduzida de acordo com o procedimento experimental reportados por Bririck *et al* [31]. Entretanto, durante o processo de purificação verificou-se que somente a lavagem do sólido (após a evaporação dos voláteis) com água não dava origem ao produto na sua forma pura, sendo observados uma mistura de produtos através da RMN de ³¹P {¹H}. Desse modo, para tentar remover algumas impurezas presentes, tais como fosfina oxidada, lavou-se o sólido final com etanol e esse processo resultou na precipitação de um sólido branco referente aos ligantes **P-N^{CH₂py}-P** e **P-N^{CH₂Ph}-P** puros. Além do procedimento utilizado no presente trabalho, existem outras metodologias descritas para estes ligantes, entretanto as mesmas foram descartadas por necessitarem de maior tempo de reação (12-20h) [87] [88] e utilização de reagentes muito reativos que precisam ser manipulados em baixas temperaturas (MeLi/-78°C) [89], o que tornaria o processo mais caro e demorado.

Para os ligantes P-N^R-P com R= Ph e *p*-tol a primeira tentativa de síntese foi feita seguindo o mesmo procedimento utilizado para os ligantes **P-N^{CH₂py}-P** e **P-N^{CH₂Ph}-P**, mas essa rota deu origem a uma mistura de produtos, observados através da análise por RMN de ³¹P {¹H}. Dentre os sinais majoritários na mistura (além do produto de interesse) destaca-se a presença de dois dupletos, que apresentam valores de deslocamento químico e constante de acoplamento ($\delta = 35,0$ e $-26,0$ ppm com $J_{\text{P-P}} = 234$ Hz) compatíveis com a formação do fragmento iminobifosfínico N=P-P. Esse rearranjo entre a forma P-N-P e N=P-

P (Figura 29) é descrito na literatura e acredita-se que a presença de grupamentos retiradores de elétrons ligados ao N da amina favorecem a formação da espécie $N=P-P$ [90]. Sendo assim, optou-se por seguir o procedimento descrito por Bottcher *et al* [91] no qual um grande excesso de trietilamina é utilizado e a recristalização do produto é feita em uma mistura 1:2 DCM/ CH_3CN . Essa rota favoreceu a formação do produto de interesse como espécie majoritária.

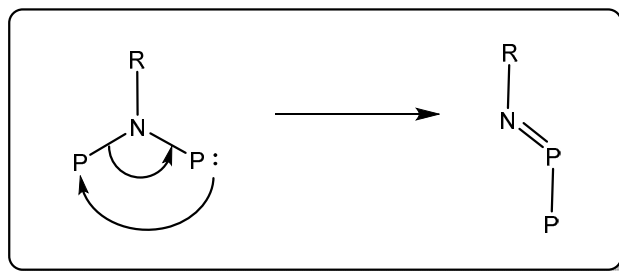


Figura 29 - Representação do rearranjo da forma P-N-P para a $N=P-P$ para os ligantes aminofosfínicos.

6.1.1.1. Caracterização por RMN de ^{31}P $\{^1H\}$ e RMN de 1H

As análises de RMN de ^{31}P $\{^1H\}$ e 1H foram feitas para confirmar a obtenção dos ligantes bem como para verificar se os mesmos encontravam-se na sua forma pura.

No espectro de RMN de ^{31}P $\{^1H\}$ de cada um dos ligantes, foi observado apenas um simpleto (Figura 30), o que está de acordo com a presença de átomos de fósforo em ambientes químicos equivalentes. Todos os sinais aparecem acima de 60 ppm e essa desblindagem ocorre devido a presença de um átomo eletronegativo entre os fósforos e está de acordo com os valores reportados na literatura para ligantes iguais ou análogos [31, 92-94]. Também é possível notar que os ligantes que possuem um anel aromático diretamente ligado ao nitrogênio (**P-N^{Ph}-P** e **P-N^{p-tol}-P**) são os que apresentam maiores deslocamentos químicos, pois o Csp^2 é mais eletronegativo [37].

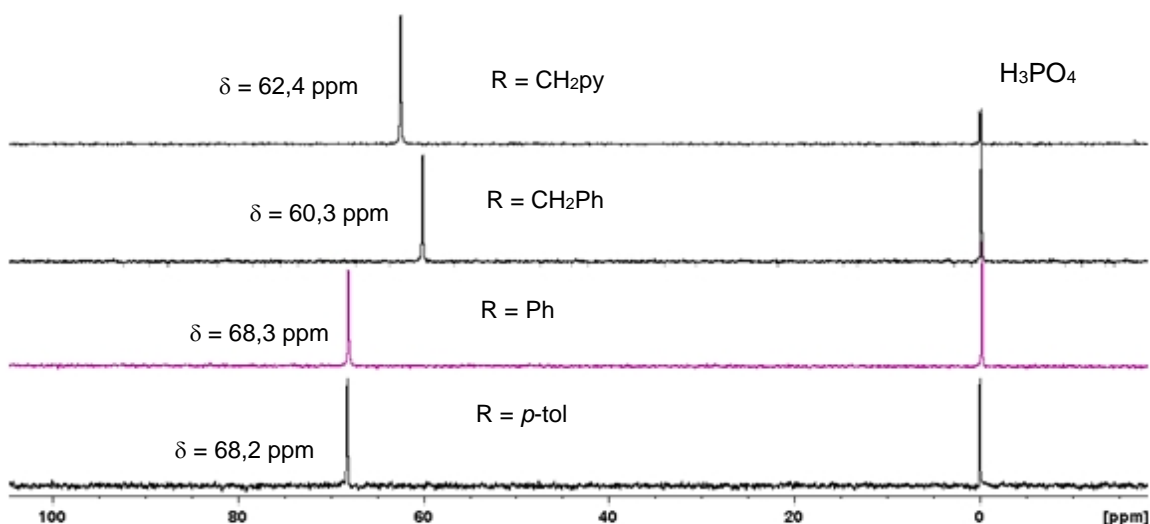


Figura 30 – Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) para os ligantes $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P}$ sintetizados no trabalho.

Nos espectros de RMN de ^1H da Figura 31 é possível observar a presença de sinais com multiplicidade e integrais que estão de acordo com a formulação esperada para os ligantes $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P}$ e $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P}$. O espectro (A) refere-se ao ligante $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P}$, sendo que o sinal com deslocamento químico próximo a 4,5 ppm, (2H) com multiplicidade tripleto, é atribuído ao CH_2 que acopla com os dois núcleos de fósforo a duas ligações. O sinal em 8,37 ppm refere-se ao hidrogênio α -piridínico (1H). No espectro (B) observa-se a presença de um tripleto em 4,5 ppm (2H) e multipletos na região de 7,6-6,6 ppm (25H) referente aos hidrogênios das quatro fenilas ligadas aos átomos de fósforo e aos hidrogênios do anel aromático da benzil amina.

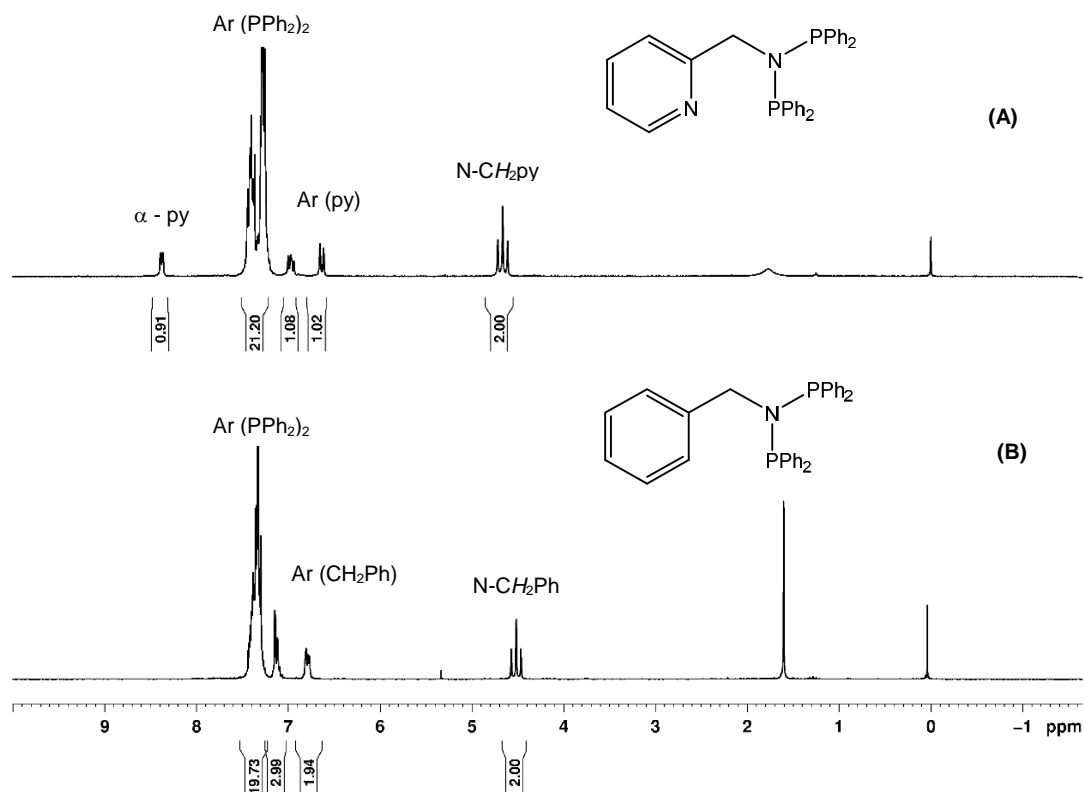


Figura 31 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos ligantes **P-N^{CH₂py}-P** (A) e **P-N^{CH₂Ph}-P** (B).

Os espectros de ^1H para **P-N^{Ph}-P** e **P-N^{p-tol}-P** (Figura 32) são muito semelhantes, exceto pela presença de um sinal próximo a 2,20 ppm (3H) referente à metila do grupamento *p*-tol do ligante **P-N^{p-tol}-P** (B).

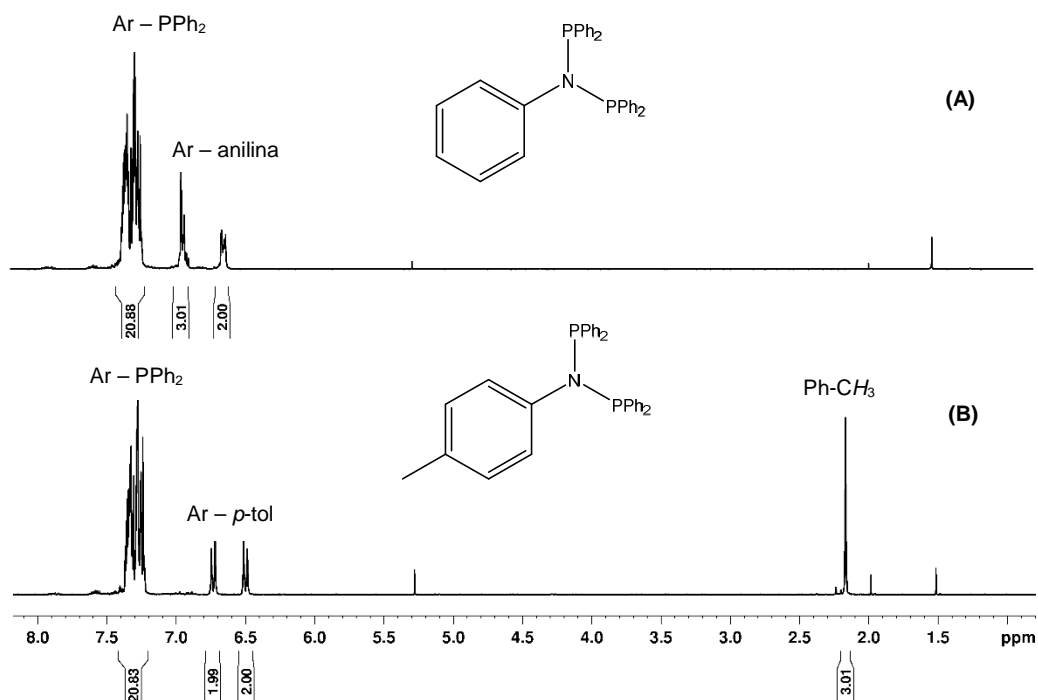


Figura 32 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos ligantes **P-N^{Ph}-P** (A) e **P-N^{p-tol}-P** (B).

Em testes preliminares partindo do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, pretendia-se obter uma espécie com apenas um ligante P-N-P por centro de rutênio, entretanto observou-se que a formação da espécie contendo dois ligantes P-N-P coordenados era favorecida, sobrando precursor no meio reacional, mesmo quando se utilizava a proporção complexo/ligante 1:1. Deste modo, optou-se pelas rotas acima descritas, a fim de se obter espécies com fórmula geral $[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$ com maior rendimento. Pela rota M1, a adição do ligante à solução do precursor em DCM acarreta em uma mudança imediata da coloração do meio reacional, que passa de marrom para amarelo/laranja. Para reação partindo do dímero $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ (rota M2), a coloração inicial é laranja tijolo e ao final passa para coloração amarelo escuro. As duas metodologias utilizadas levam à formação dos mesmos produtos que permanecem em solução ao final da reação, exceto para $\text{R} = \text{P-N}^{\text{P-tol}}\text{-P}$, em que um precipitado amarelo é formado. Através da exposição dos compostos obtidos, através das rotas M1 e M2, à luz ambiente por 3 dias observou-se a conversão total do complexo *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$ para o seu isômero *cis*, inclusive no caso do ligante CH_2py em que a mistura de compostos **P1** e **P2** dá origem exclusivamente ao complexo **P2'** com os dois ligantes coordenados na forma P- P^{py} . Para o complexo **P5** a isomerização foi feita em DCM com o composto em suspensão e a conversão total para o isômero *cis* levou 5 dias (dois dias a mais do que para os outros complexos), e ao decorrer da reação o sólido em suspensão foi solubilizando dando origem à uma solução de coloração esverdeada referente ao complexo **P5'**.

Para as duas metodologias adotadas utilizou-se como solvente o DCM, entretanto existem procedimentos na literatura para obtenção de complexos com fórmula geral *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$ análogos utilizando $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ em THF [95] [96]. Segundo dados publicados na literatura a reação do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ com o ligante P-N-P na proporção 1:2 em DCM a temperatura ambiente por 10 horas dá origem ao isômero *cis* exclusivamente sem que seja necessário passar por um processo fotoquímico. [97].

6.2.1. Caracterização por RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e RMN de ^1H

Nas análises de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (Figura 33) dos complexos *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$ nos quais $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ (**P3**) e Ph (**P4**) foi possível observar um simpleto próximo de 80 ppm para cada um dos complexos, o que indica que os quatro fósforos presentes na estrutura encontram-se em ambientes químicos equivalentes, o que está de acordo com o esperado para estrutura com cloretos em *trans*. Esta proposta foi feita com base em dados da literatura para complexos com fórmula geral *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$, que também aparecem nesta faixa de deslocamento químico [96] [97]. Para o complexo **P5** não foi possível realizar a análise de RMN (^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e ^1H) devido à sua baixa solubilidade.

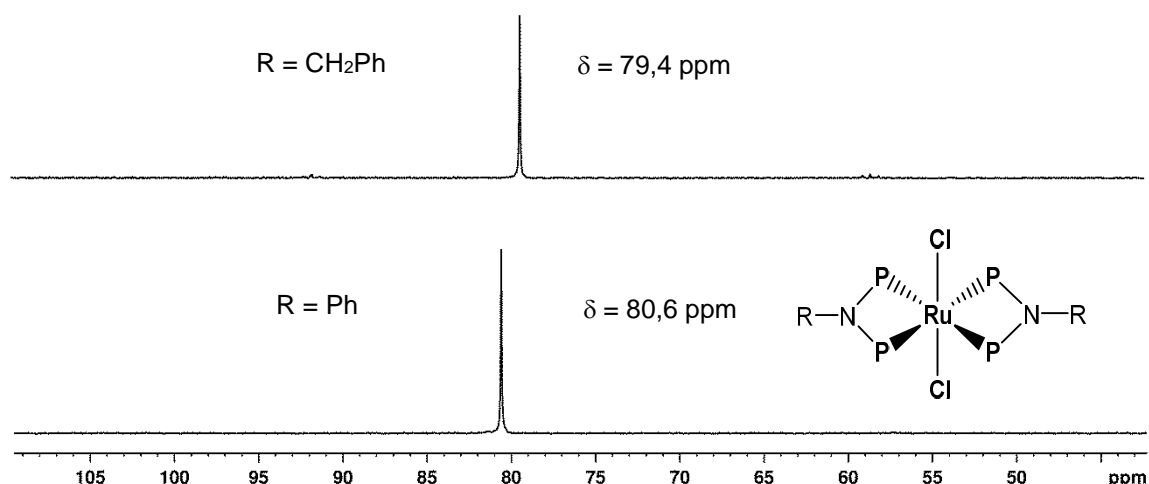


Figura 33 – Espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) dos complexos **P3** e **P4**.

O espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ do produto obtido através das metodologias M1 e M2, nas quais $\text{R} = \text{CH}_2\text{py}$, apresentou-se mais complexo (Figura 34). Além do simpleto em 76,7 ppm referente ao complexo *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{P-P}^{\text{py}})_2]$ (**P2**), um outro conjunto de 4 sinais - com multiplicidades de duplos dupletos (dd) ou duplo duplo duplete (ddd) - foi observado. Analisando as integrais para cada sinal, bem como as multiplicidades é possível afirmar que o composto **P2** foi formado minoritariamente no meio reacional. Os outros quatro sinais observados apresentam integral para 1 átomo de fósforo cada, indicando a presença de 4 fósforos não equivalentes na estrutura, o que está de acordo com a estrutura **P1** com os átomos de cloro em posição *cis* ou *trans*.

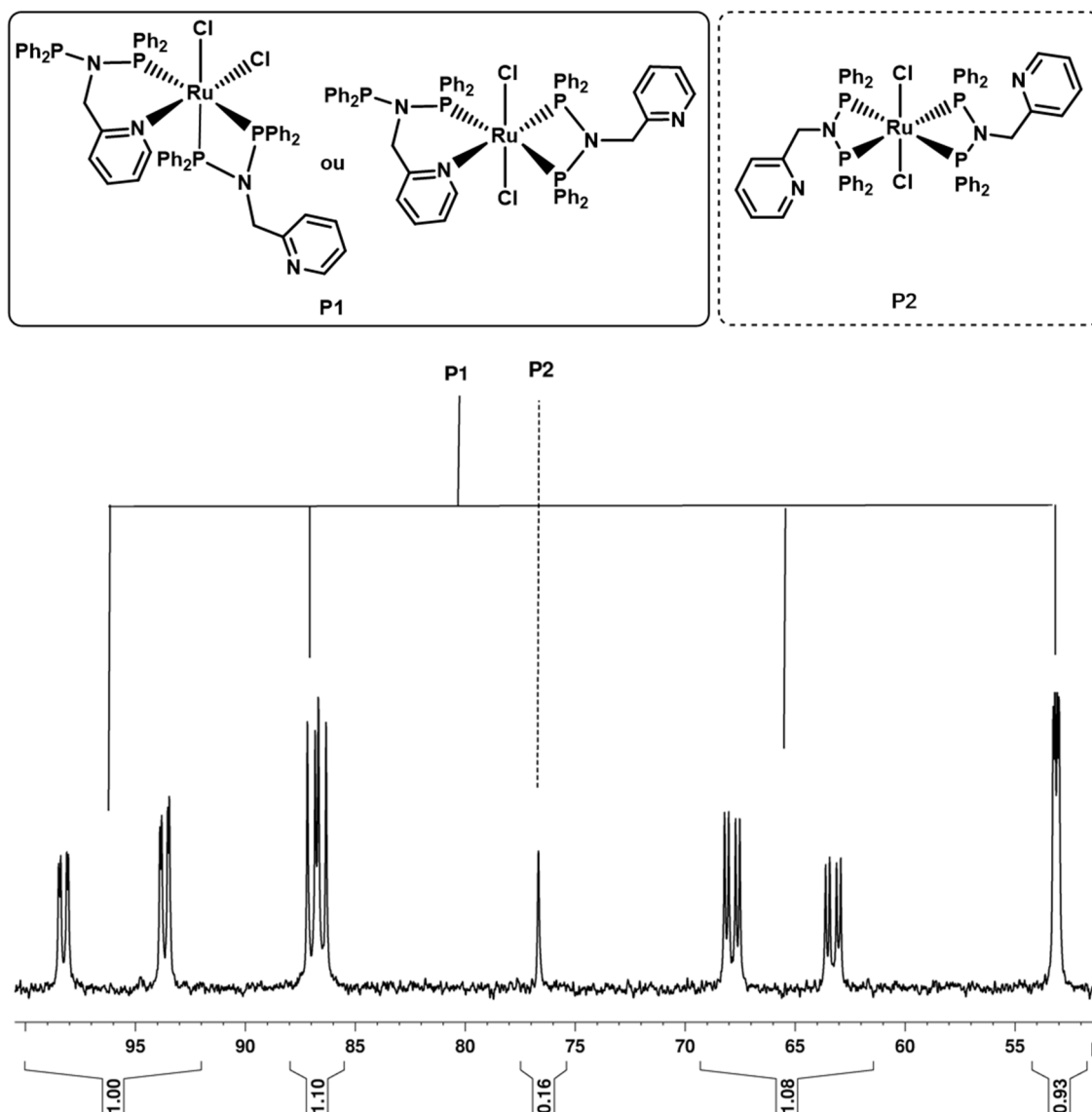


Figura 34 - Espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) da mistura contendo os produtos **P1** e **P2**.

Analisando os valores de deslocamento químico e constante de acoplamento de cada um dos sinais é possível atribuir qual sinal corresponde a cada um dos fósforos presentes na estrutura **P1**. A constante de acoplamento de 371,2 Hz indica que existem dois átomos de fósforo mutuamente em posição *trans* [98]. As outras três constantes menores (40,5 Hz/29 Hz/15,2 Hz) são características para átomos de fósforos em posição *cis* [98]. Já a constante de 6,7 Hz foi atribuída ao acoplamento de núcleos de fósforo a longa distância. A estrutura mais plausível para um conjunto de sinais com essas multiplicidades, considerando que todos os sinais aparecem em regiões acima de 50 ppm, diz respeito à presença de dois ligantes $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P}$ coordenados, um na forma bidentada P-P^{py} e outro na forma P-N^{py} com os cloretos em *cis* ou em *trans*. O sinal com constantes

menores que aparece em 53,2 ppm foi atribuído ao fósforo livre que acopla com um fósforo a duas ligações (15,2 Hz) e com outro a quatro ligações (6,7 Hz).

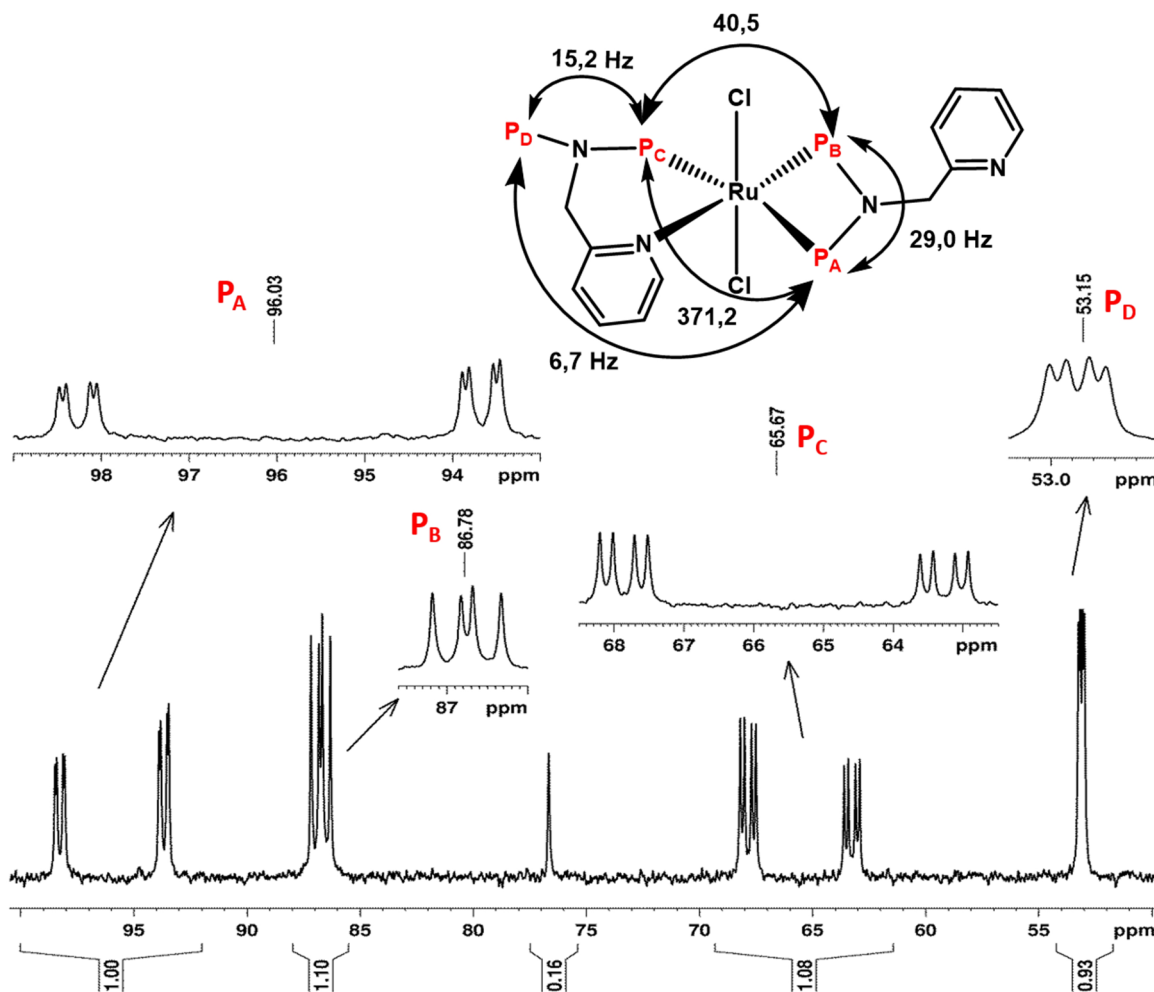


Figura 35 - Espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) da mistura contendo **P1** e **P2** com regiões expandidas e atribuição dos sinais. * A representação dos acoplamentos foi realizada para o isômero *trans*, porém as mesmas relações se aplicam para o isômero *cis*.

Os espectros de RMN de ^1H dos complexos *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$ também confirmam a formulação proposta através da RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$. Na Figura 36 estão representados os espectros dos compostos **P3** e **P4** ($\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ e Ph). Os dois espectros apresentam multipletos na região acima de 7,0 ppm referente aos hidrogênios aromáticos, tanto dos grupamentos PPh_2 quanto dos anéis benzílico (presente em **P3**) e fenílico (presente em **P4**). O espectro (A) apresenta um sinal em 4,5 ppm que se refere aos quatro átomos de hidrogênio do grupamento CH_2 diretamente ligado ao N do ligante P-N-P.

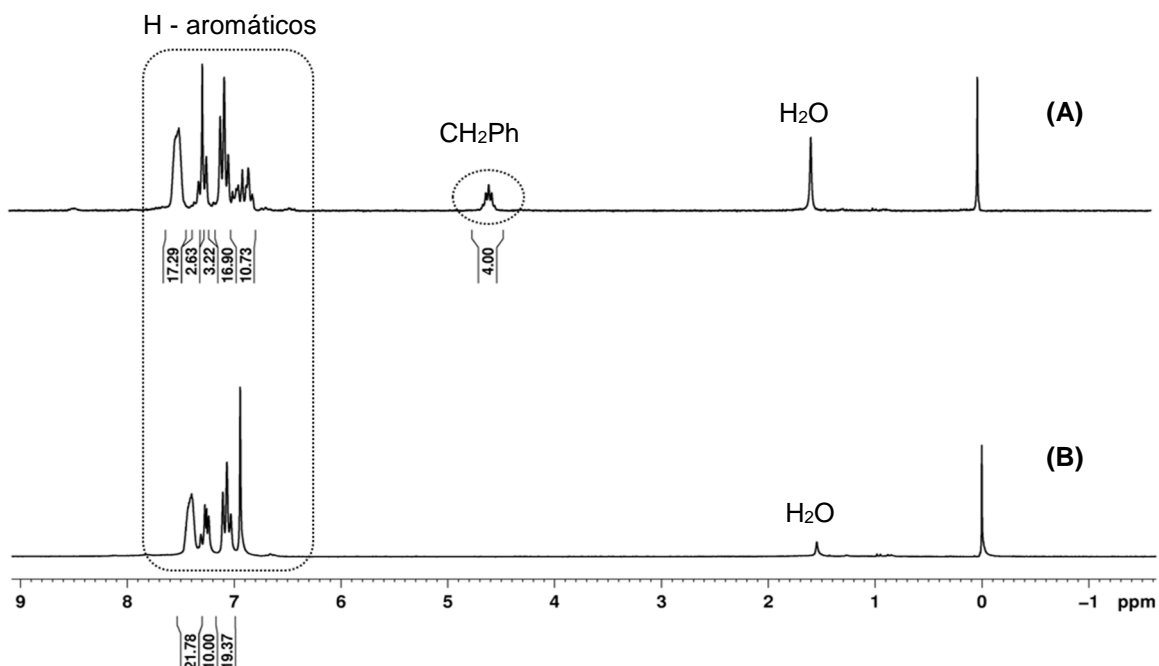


Figura 36 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos complexos **P3** e **P4**.

O espectro de ^1H para o produto da reação com o ligante $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P}$ está representado na Figura 37 e a atribuição de todos os sinais se torna um pouco mais difícil visto que trata-se de uma mistura entre dois isômeros de ligação e alguns sinais, especialmente os aromáticos, caem em deslocamentos químicos muito próximos para as duas espécies. Entretanto, alguns sinais característicos podem ser atribuídos a cada uma das espécies, tais como os dois hidrogênios α piridina da espécie **P1** que aparecem em deslocamentos químicos distintos, visto que a diferença no modo de coordenação do ligante os torna não equivalentes. Também é possível notar que o sinal do hidrogênio α piridina aparece em deslocamento químico maior para o ligante coordenado na forma P-N do que para o ligante coordenado na forma P-P^{py} . Já para o complexo **P2** os dois hidrogênios α piridina são equivalentes. O mesmo é válido para os hidrogênios do CH_2 ligado ao anel piridínico: para o complexo com um ligante coordenado na forma P-P^{py} e outro na forma P-N^{py} esses hidrogênios não são equivalentes e aparecem com diferentes valores de deslocamento químico e multiplicidade, comprovando assim também a menor simetria do complexo **P1** se comparado à **P2**. Além disso, o que facilita a atribuição de alguns sinais são os valores de integral, visto que é sabido que o complexo **P1** foi formado majoritariamente.

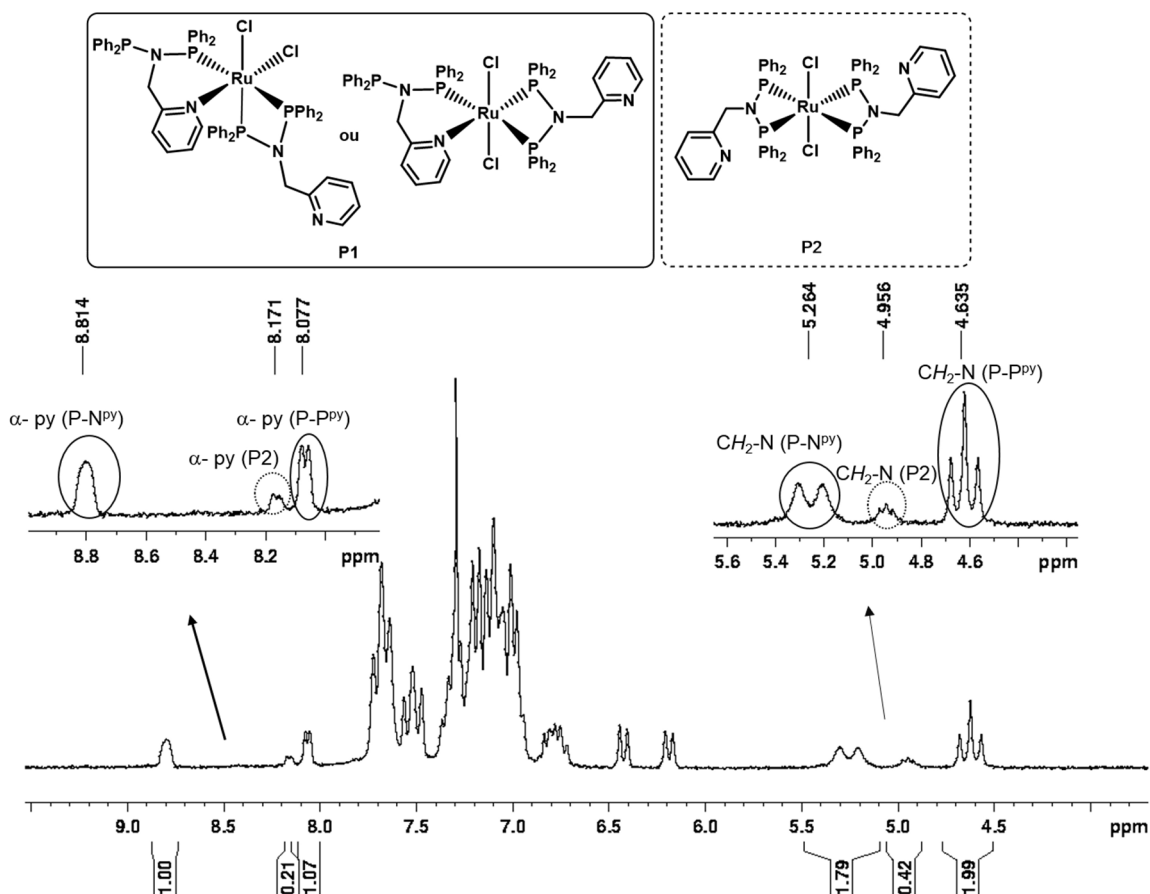


Figura 37 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura contendo os complexos **P1** e **P2**.

6.2.2. Isomerização Fotoquímica

A exposição dos compostos $\text{trans-}[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$ à luz durante 3 dias deu origem aos isômeros: $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})_2]$ (inclusive partindo da mistura composta por **P1** e **P2**). No espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ para esses complexos foram observados dois sinais com multiplicidade de tripleto (Figura 38), que comprovam a estrutura proposta com dois átomos de fósforo mutuamente em *trans* e dois átomos de fósforo *trans* aos ligantes cloro.

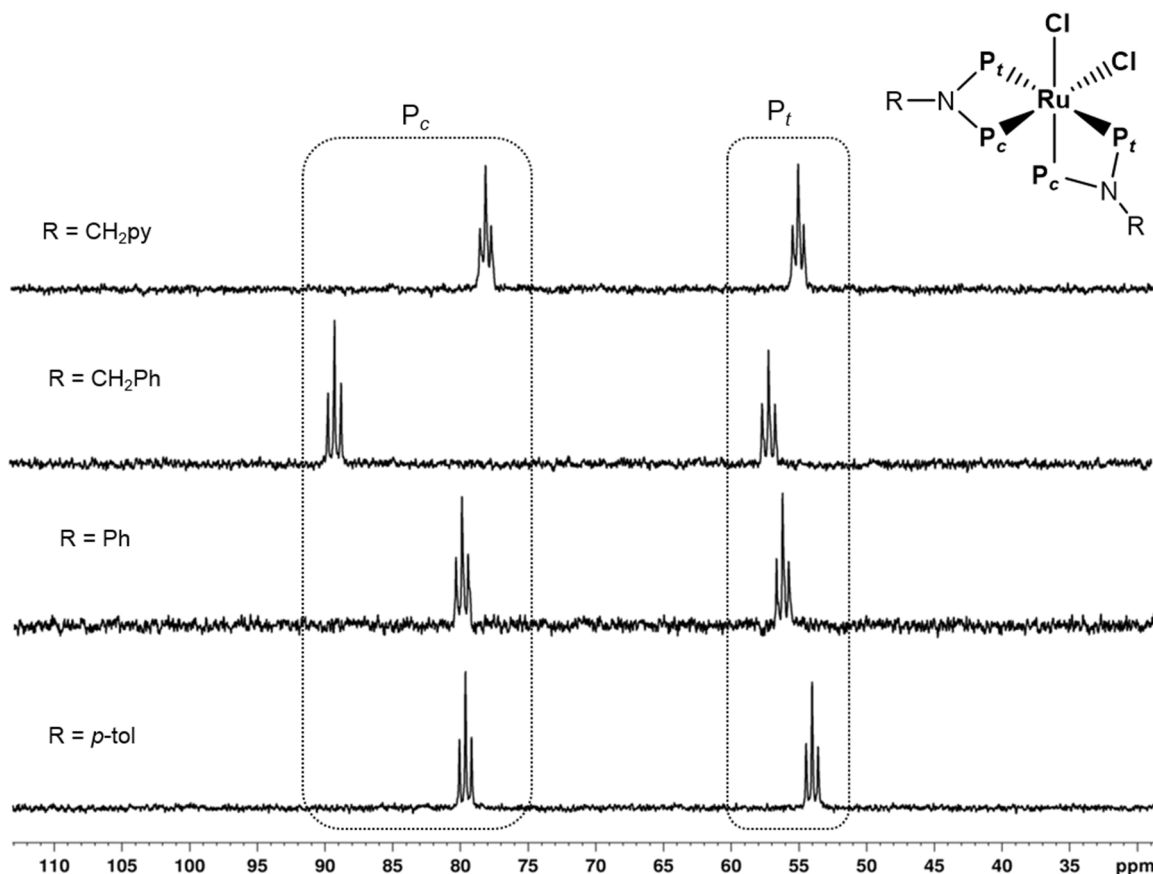


Figura 38 – Espectros de RMN de ^{31}P { ^1H } (81 MHz, CH₂Cl₂) dos complexos da série cis-[RuCl₂(P-N^R-P)₂]

Ao analisar o espectro da Figura 38 pode-se dizer que o sinal referente ao fósforo mais blindado refere-se aos fósforos mutuamente em *trans*, visto que o efeito *trans* estrutural acaba enfraquecendo a ligação Ru-P e com isso o fósforo assume um caráter mais próximo ao de ligante livre. Enquanto os tripletos, que aparecem na região superior a 75 ppm, referem-se aos fósforos *trans* a Cl. Uma breve comparação dos dados observados para os complexos do presente trabalho com os valores de deslocamentos químicos descritos para o complexo cis-[RuCl₂(P-N^H-P)₂]: P_{trans} 35,8 e P_{cis} em 61,7 ppm, mostra que há um $\Delta\delta$ de no mínimo 20 ppm passando do substituinte R = H para R = CH₂py, CH₂Ph, Ph e p-tol. Essa variação deve-se ao fato de que os substituintes mais eletronegativos aumentam o caráter receptor π do fósforo fortalecendo a ligação Ru-P [97].

Na Figura 39 estão representados os espectros de RMN de ^1H dos complexos cis-[RuCl₂(P-N^R-P)₂]

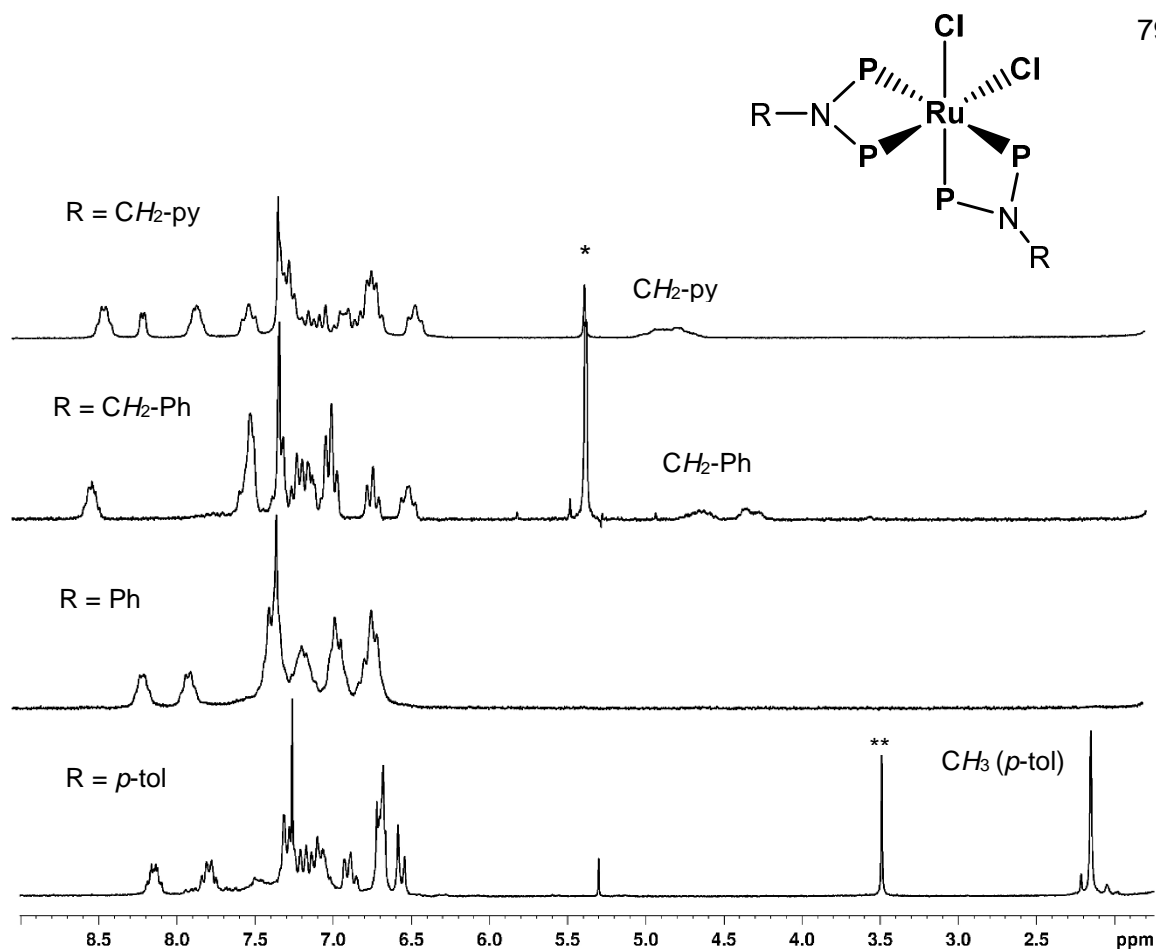


Figura 39 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos complexos $\text{cis-[RuCl}_2(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P)}_2]$. * CH_2Cl_2 , **MeOH.

Os espectros de RMN de ^1H dos complexos *cis* apresentam um maior número de sinais e maior multiplicidade se comparados com os espectros dos respectivos isômeros *trans*, o que está de acordo com a menor simetria da molécula. Além disso, destacam-se os sinais alargados referentes aos grupamentos CH_2 presentes no ligante $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P}$ e $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P}$ que aparecem na região entre 4,3 e 5,0 ppm e o sinal da metila presente no ligante $\text{P-N}^{p\text{-tol}}\text{-P}$ que aparece em 2,15 ppm.

6.2.3. Difração de raios-X

Para o complexo *trans*-[RuCl₂(P-N^{CH₂Ph}-P)₂] (**P9**) foram obtidos mono-cristais através da lenta evaporação de uma solução do complexo em diclorometano. A estrutura confirma a obtenção de um complexo com geometria octaédrica distorcida, com os dois ligantes P-N-P com os quatro átomos de fósforo pertencendo ao mesmo plano e com dois cloros em posição *trans*. Além disso, observa-se que o complexo apresenta um centro de inversão (Figura 40).

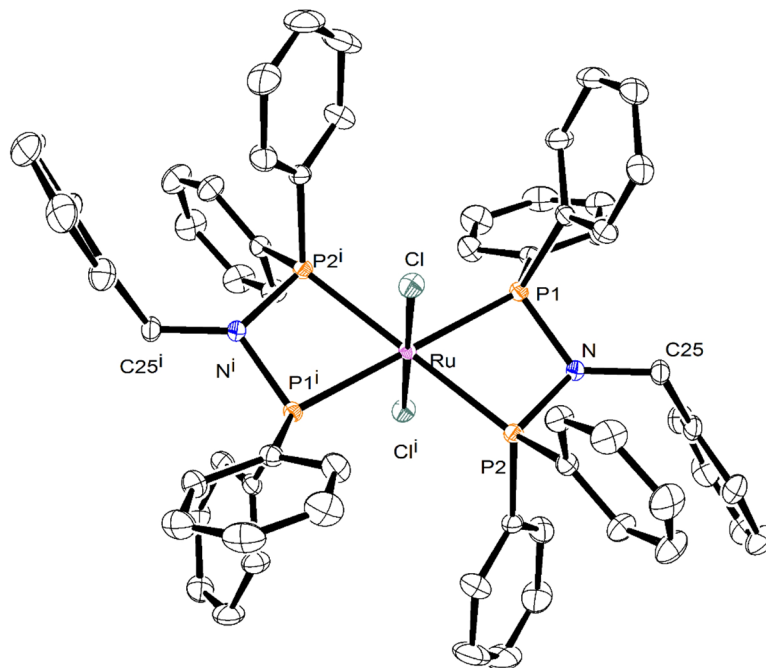


Figura 40 - Representação ORTEP da estrutura determinada por difração de raios-X do complexo P3 com elipsóides com 30% de probabilidade.

Tabela 3 - Principais valores de distância e ângulo de ligação para o complexo **P3**.

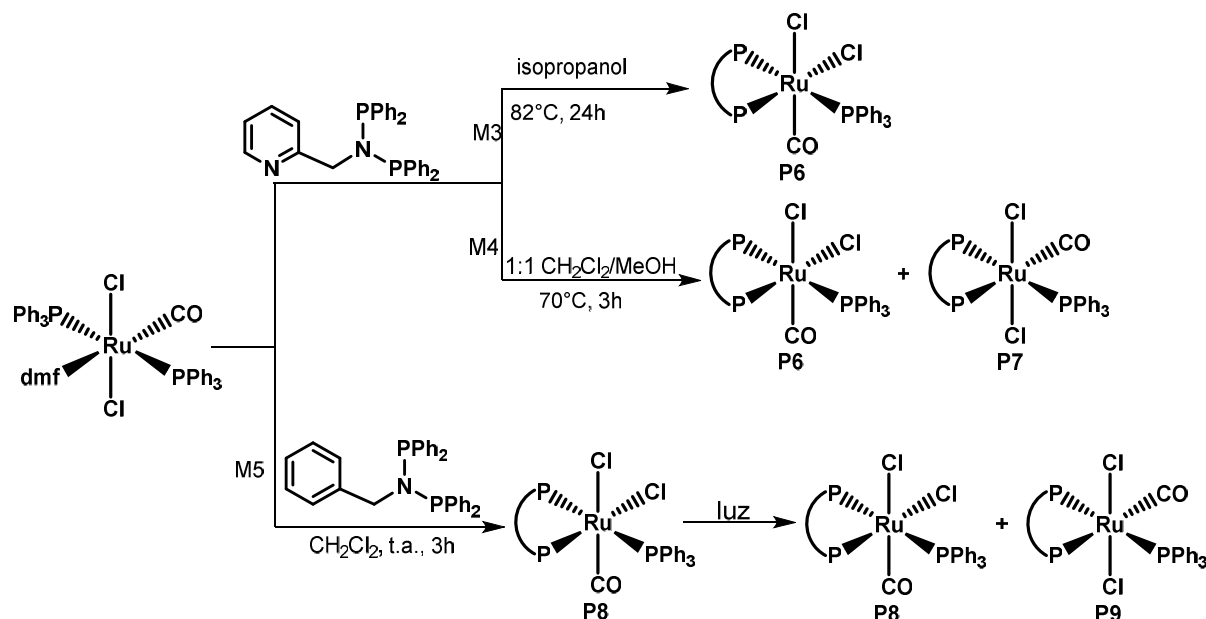
Distâncias de Ligação (Å)		Ângulo de ligação (°)	
Ru—P1 ⁱ	2,3233 (10)	P1 ⁱ —Ru—P1	180
Ru—P1	2,3233 (10)	P1 ⁱ —Ru—P2 ⁱ	69,44 (2)
Ru—P2 ⁱ	2,3518 (9)	P1—Ru—P2 ⁱ	110,56 (2)
Ru—P2	2,3518 (9)	P1 ⁱ —Ru—P2	110,56 (2)
Ru—Cl ⁱ	2,4214 (13)	P1—Ru—P2	69,44 (2)
Ru—Cl	2,4214 (13)	P2 ⁱ —Ru—P2	180
P1—N	1,7167 (13)	C25—N—P1	126,56 (10)
P2—N	1,7264 (13)	C25—N—P2	127,46 (10)
		P1—N—P2	101,32 (6)
		Cl—Ru—Cl ⁱ	180

Os valores de distância Ru-P estão na mesma faixa (2,32 - 2,35 Å) observada para complexos análogos com fórmula geral *trans*-[RuCl₂(P-N^R-P)₂] [96]. A média dos ângulos envolvendo o nitrogênio do ligante P-N-P se aproxima de 120° o que indica uma geometria trigonal plana e um caráter sp² do nitrogênio da amina. Os valores de ângulo de ligação P1-Ru-P2 estão de acordo com o encontrado para ligantes que formam anéis quelato de quatro membros com o centro metálico como em *trans*-[RuCl₂(dppm)₂] (dppm = bis(difenilfosfino)metano) e Ru(PPh₂py)(CO)₂(Cl)₂ (PPh₂py = 2-difenilfosfino piridina), por exemplo [99] [100]. Para todos os casos o valor de ângulo do anel quelato encontra-se muito abaixo do valor ideal (90°): P1-Ru-P2 = 69,44° (PNP), P1-Ru-P2 = 71,39° (dppm) e P-Ru-N = 68,7° (PPh₂py). O grau de compressão do ângulo de ligação formado pelo anel quelato segue a seguinte ordem: dppm (71,39°) < P-N-P (69,44°) < PPh₂py (68,7°). Essa tendência pode ser justificada pelo maior caráter receptor π do ligante P-N-P que apresenta menor distância de ligação Ru-P [2,32 e 2,35 Å] se comparado com dppm [2,34 e 2,36 Å] e, no caso do ligante PPh₂py, devido à presença de um átomo doador menor (nitrogênio) [99] [100].

6.3. Reatividade dos ligantes P-N^R-P (R = CH₂py ou CH₂Ph) frente ao precursor [RuCl₂(CO)(dmf)(PPh₃)₂]

As reações utilizando o precursor [RuCl₂(CO)(dmf)(PPh₃)₂] foram feitas somente com os ligantes **P-N^{CH₂py}-P** e **P-N^{CH₂Ph}-P**, a fim de se observar se haveria alguma diferença na reatividade entre eles. Várias sínteses foram realizadas com o objetivo de estudar o sistema e isolar um único produto. Nas primeiras tentativas os produtos isolados davam origem a espectros de RMN de ³¹P {¹H} muito complexos o que tornava difícil a atribuição dos componentes presentes na mistura. As rotas escolhidas (Esquema 3) foram aquelas que deram origem a um único produto ou, no máximo, mistura entre isômeros *cis* e *trans*.

Esquema 3 - Rota sintética para reação entre o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{dmf})(\text{PPh}_3)_2]$ e os ligantes P-N com $\text{R} = \text{CH}_2\text{py}$ e CH_2Ph .



6.3.1. Caracterização por RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e difração de raios-X

O espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (Figura 41) obtido para o produto isolado a partir da rota M3, revelou a presença de três duplos dupletos [δ 69,2 ppm (dd, $^2J_{\text{P-P}} = 43,5$ Hz/ 16,5 Hz); δ 63,6 ppm (dd, $^2J_{\text{P-P}} = 361,5$ Hz/ 43,5 Hz); δ 17 ppm (dd, $^2J_{\text{P-P}} = 361,5$ Hz/ 16,5 Hz)] sendo duas constantes características para fósforos em posição *cis* (43,5 e 16,5 Hz) e uma constante característica para fósforos em posição *trans* (361,5 Hz). A presença de um sinal em 17 ppm indica a presença de uma PPh_3 coordenada (PPh_3 apresenta deslocamento químico entre 10-40 ppm) [101]. Além disso, o ligante **P-N^{CH₂py}-P** na sua forma livre já apresenta um deslocamento próximo de 60 ppm e a coordenação normalmente acarreta em um deslocamento do sinal para regiões mais desblindadas. Deste modo, os três sinais foram atribuídos como sendo de um ligante **P-N^{CH₂py}-P** coordenado na forma **P-P^{py}** e à presença de uma PPh_3 em posição *trans* a um desses átomos de fósforo do ligante bidentado.

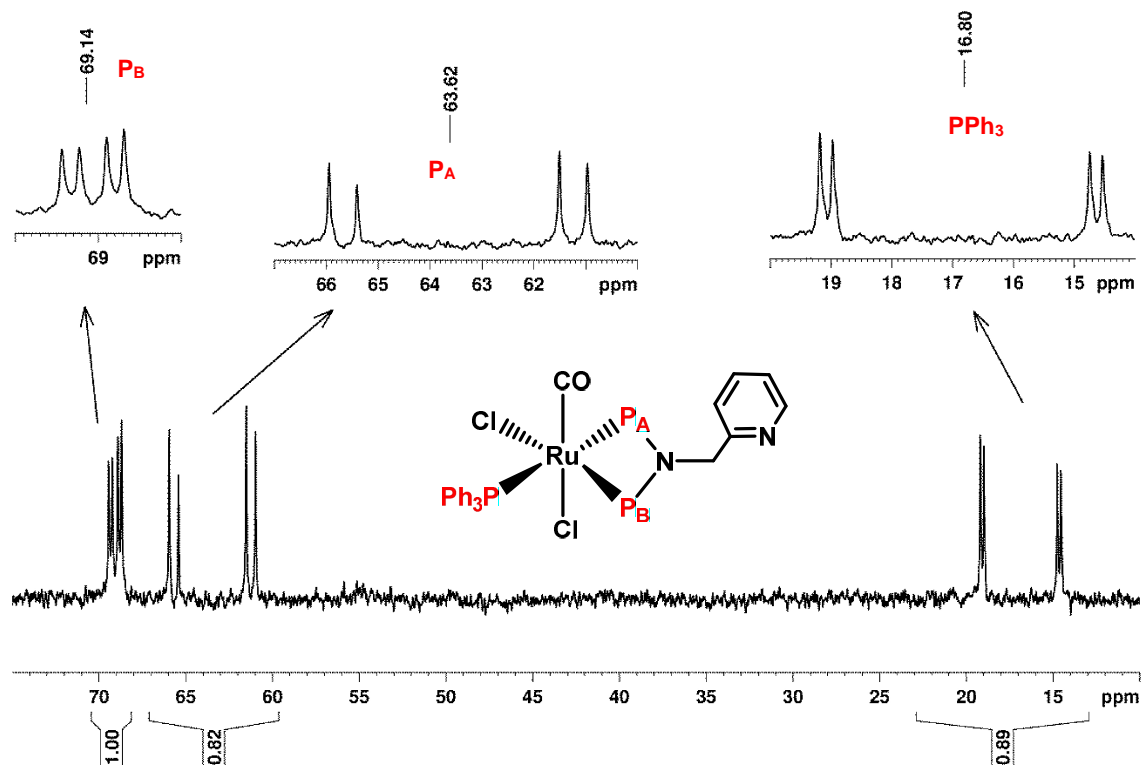


Figura 41 - Espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) do complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{P-P}^\text{py})]$ (**P6**) (a designação *cis* refere-se à posição dos ligantes cloro na estrutura).

O sólido que deu origem ao espectro representado acima foi analisado por espectroscopia vibracional na região do infravermelho e a permanência do ligante carbonilo na esfera de coordenação foi confirmada pela presença de uma banda em 1961 cm^{-1} (Figura 42). Essa banda aparece em uma região de maior energia do que se comparado ao ν_{CO} do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{dmf})(\text{PPh}_3)_2]$, que aparece em 1918 cm^{-1} [83]. A substituição do ligante dmf por um dos átomos de fósforo do ligante aminofosfínico também é comprovada pela ausência da banda referente ao $\nu_{\text{C=O}}$ da molécula de dmf coordenada que aparece, no espectro vibracional do precursor, em 1639 cm^{-1} [83]. No espectro de FTIR do complexo **P6** também estão indicadas as bandas referentes ao estiramento da ligação P-C_Ar e P-N-P presentes em sua estrutura [102] [103].

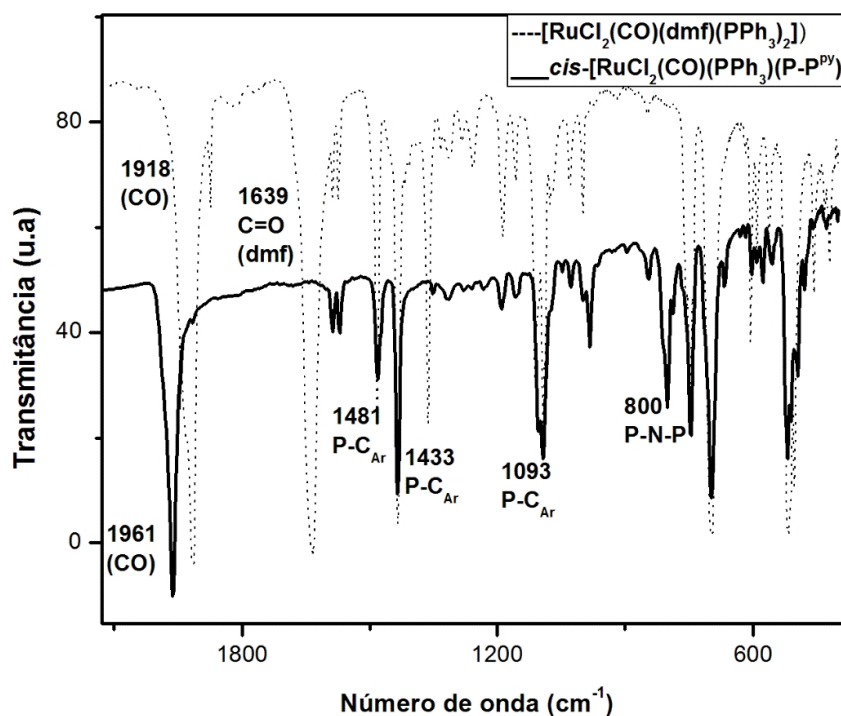


Figura 42 – Espectros vibracionais na região do infravermelho (em pastilha de KBr) para os complexos *cis*-[RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-P^{py})] (**P6**) e o precursor RuCl₂(CO)(dmf)(PPh₃)₂

Foram obtidos mono-cristais dessa amostra que se formaram dentro do tubo de ressonância após a lenta evaporação do solvente. Os cristais foram analisados por difratometria de raios-X e a estrutura determinada por esta técnica confirma a proposta estrutural feita através dos dados de RMN de ³¹P {¹H} (Figura 43).

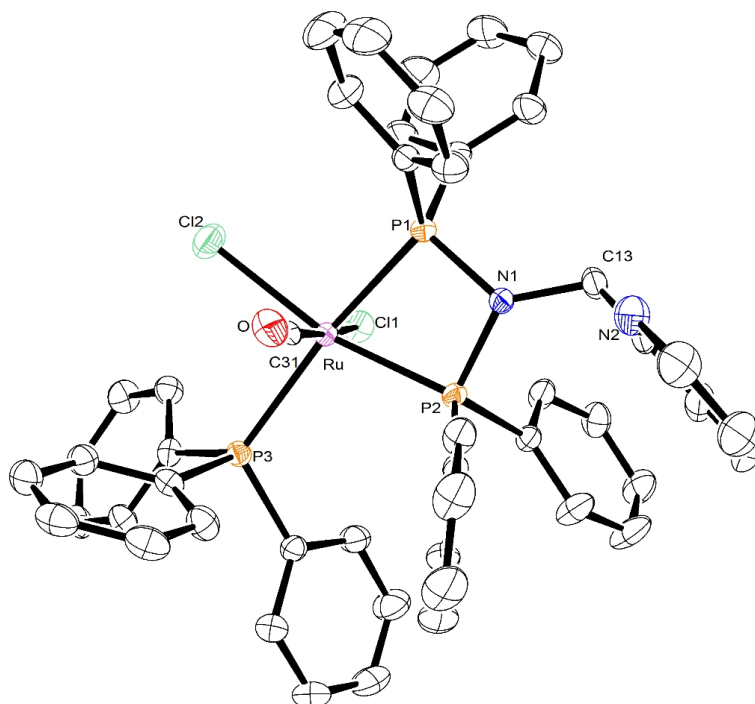


Figura 43 - Representação ORTEP (elipsóides com 30% de probabilidade) da estrutura do complexo *cis*-[RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-P^{py})] (**P6**) determinada por difração de raios-X.

Na Tabela 4 estão descritos os principais valores de distância e ângulo de ligação para o complexo *cis*-[RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-P)^{py}] (**P6**)

Tabela 4 - Valores de distância e ângulos de ligação para o complexo *cis*-[RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-P)^{py}] (**P6**)

Distâncias de Ligação (Å)		Ângulo de ligação (°)	
Ru-(P1)	2,3302(6)	(P2)-Ru-(P1)	69,75(2)
Ru-(P2)	2,3148(6)	(P1)-(Ru)-(P3)	170,88(2)
Ru-(P3)	2,4170(6)	C(31)-Ru-(Cl1)	175,08(7)
Ru-(Cl1)	2,4537(6)	(C13)-(N1)-(P1)	127,25(16)
Ru-(Cl2)	2,4356(7)	(C13)-(N1)-(P2)	127,27(16)
Ru(C31)	1,947(3)	(P2)-(N1)-(P1)	102,21(10)
(C31)-O	0,947(3)		

A partir dos dados de distância de ligação é possível observar o efeito *trans* estrutural que uma fosfina gera quando em posição *trans* a outra, visto que o fósforo P1 (*trans* ao ligante PPh₃) apresenta um valor de distância Ru-P ~ 0,02 Å maior do que o fósforo P2 que está em posição *trans* a um cloro. O valor de distância Ru-(P3) (2,4170(6)), por sua vez, também sofre um aumento de ~0,03 Å em relação à mesma ligação no precursor (2,38 Å) no qual as PPh₃ aparecem mutuamente em *trans* e isso pode ser um indicativo do maior efeito *trans* estrutural do P do ligante P-N-P em comparação à PPh₃. As ligações envolvendo o átomo de nitrogênio N1 e os átomos P1, P2 e C13 são coplanares e a média dos valores de ângulos de ligação envolvendo N1 com esses três átomos fica próxima de 120°, indicando uma geometria trigonal plana e um caráter sp² do nitrogênio da amina, essa característica é também observada no ligante (P-N^{CH₂py}-P) livre [89].

Na reação feita pela rota M4 foi isolado, após 3 h de reação, um sólido que foi analisado por RMN de ³¹P {¹H} (Figura 44) e através da análise do espectro foi possível identificar a formação de dois complexos. Um deles refere-se ao complexo já discutido acima *cis*-[RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-P)^{py}] (**P6**) e o outro conjunto de sinais [δ 76,0 ppm (dd, ²J_{P-P} = 317,8 Hz/ 40,5 Hz); δ 54,7 ppm (dd, ²J_{P-P} = 40,5 Hz/ 26,0 Hz); δ 29 ppm (dd, ²J_{P-P} = 317,8 Hz/ 26,0 Hz)] refere-se ao seu isômero com cloros em *trans* (**P7**) e o ligante carbonil em posição *trans* a um dos átomos de fósforo do ligante bidentado P-N^{CH₂py}-P.

É interessante nesse ponto notar que, para que a proposta estrutural com cloretos em *trans* esteja coerente com o perfil espectral observado, faz-se necessário que dois átomos de fósforo estejam em posição *trans* um em relação ao outro e que o terceiro (que apresenta somente constantes *cis*) esteja em posição *trans* ao ligante carbonilo. Desse modo fica fácil determinar que o sinal em 54,7 ppm refere-se ao ligante em posição *trans*

ao CO. Além disso, outra observação que torna muito plausível essa atribuição é que o sinal referente a esse fósforo (que apresenta somente constantes *cis*) aparece em uma região bem mais blindada do que o fósforo equivalente na estrutura com cloretos em *cis* (**P6**). Isso está de acordo com o efeito *trans* estrutural gerado pelo ligante carbonilo que aumenta a distância da ligação Ru-P deixando o par de elétrons mais localizado no fósforo (maior caráter de ligante livre) [104].

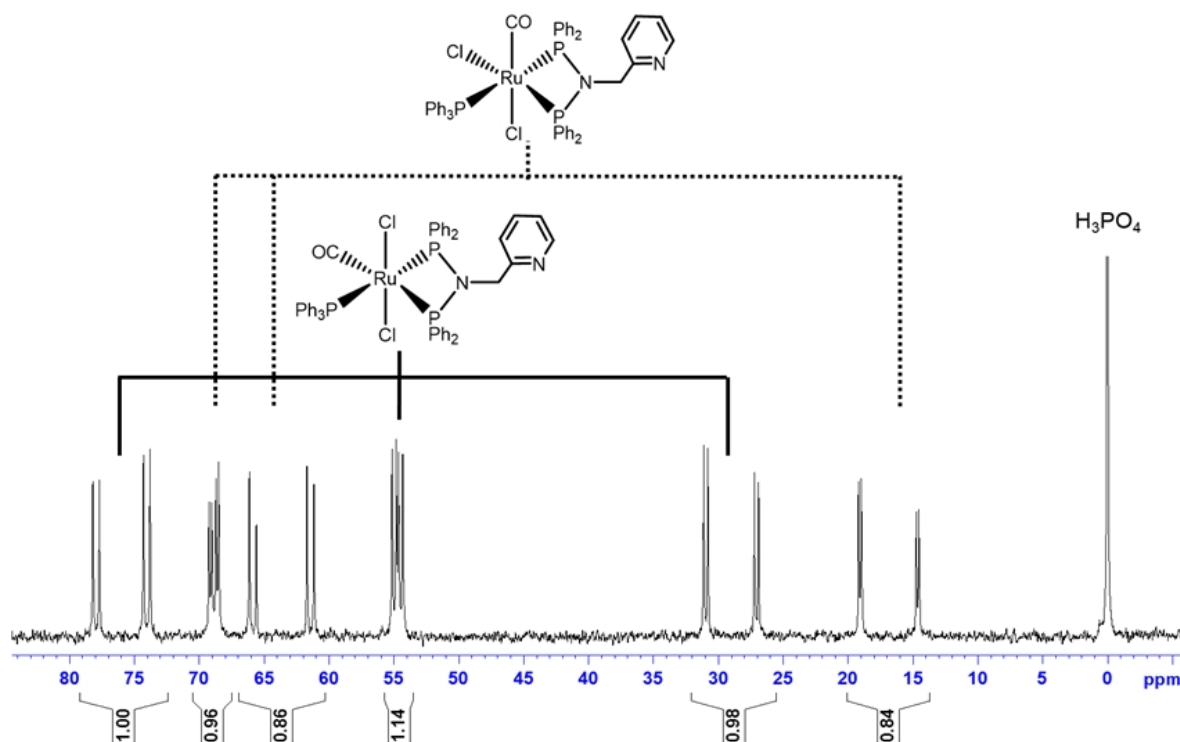


Figura 44 - Espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) para os produtos (**P6** e **P7**) formados a partir da reação entre o precursor $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{dmf})(\text{PPh}_3)_2]$ e o ligante **P-N^{CH2py}-P** seguindo a rota M4.

No espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (Figura 45) do sólido isolado na reação pela rota M5, foi possível observar a presença de três duplos dupletos [δ 69,9 ppm (dd, $^2J_{\text{P-P}} = 45,4$ Hz/ 16,0 Hz); δ 65,6 ppm (dd, $^2J_{\text{P-P}} = 363,9$ Hz/ 45,4 Hz); δ 16,7 ppm (dd, $^2J_{\text{P-P}} = 363,9$ Hz/ 16,0 Hz)], indicando a presença de três fósforos não equivalentes na esfera de coordenação do complexo, além de um conjunto de sinais com menor intensidade [δ 76,0 ppm (dd, $^2J_{\text{P-P}} = 315,7$ Hz/ 43,0 Hz); δ 55,5 ppm (dd, $^2J_{\text{P-P}} = 43,0$ Hz/ 26,5 Hz); δ 29 ppm (dd, $^2J_{\text{P-P}} = 315,7$ Hz/ 26,5 Hz)]. Uma vez que o espectro obtido (considerando somente os sinais mais intensos) se assemelha muito ao obtido para o complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{P-P}^{\text{py}})]$ (**P6**), propôs-se uma estrutura análoga, com o ligante **P-N^{CH2Ph}-P** coordenado bidentado P-P e uma PPh_3 em posição *trans* a um deles, além dos ligantes cloro e CO mutuamente em *trans*, designado de **P8**. Uma análise dessa mesma amostra, após ser

exposta à luz por 24h, resulta em um aumento na intensidade dos outros sinais, que possivelmente correspondem ao isômero contendo os cloretos em posição *trans* (**P9**).

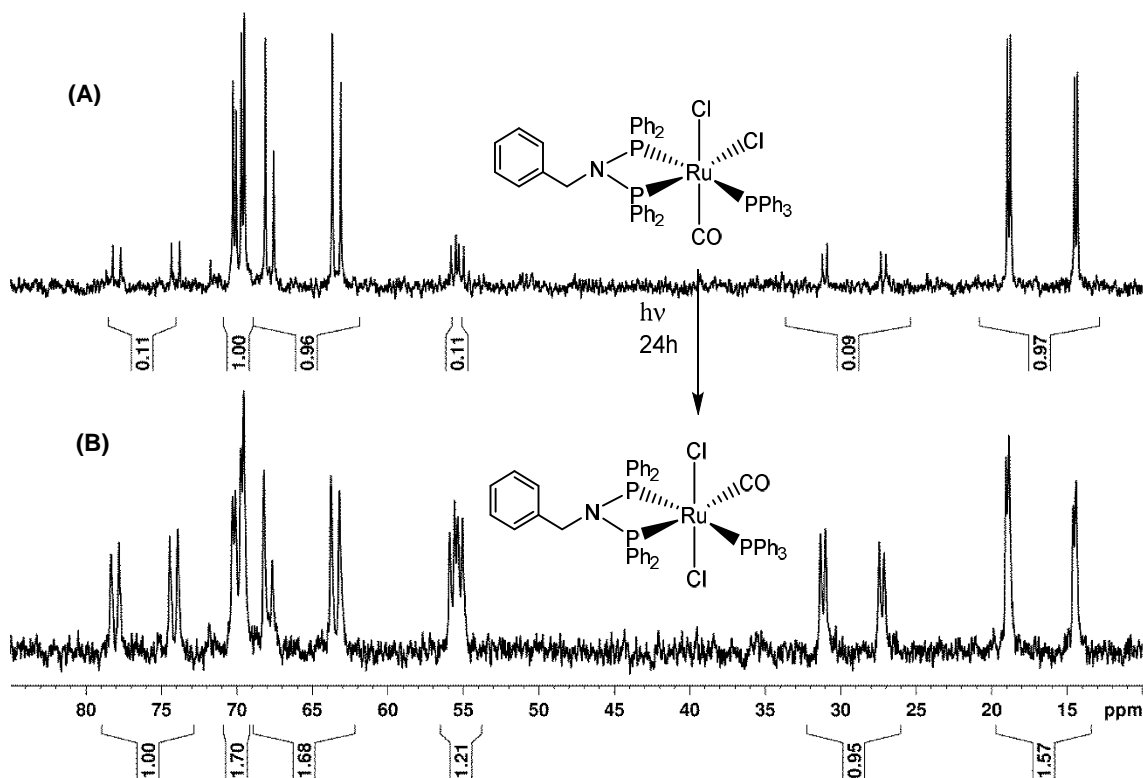


Figura 45 - Espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz, CH_2Cl_2) do complexo *cis*-[RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-N-CH₂Ph-P)] (**P8**) (A) e espectro do composto exposto à luz por 1 dia (mistura entre **P8** e **P9**) (B).

A amostra referente ao espectro (A) da Figura 45 foi analisada por FTIR e o espectro obtido (Figura 46) apresenta uma banda intensa em 1975 cm^{-1} característica do ligante carbonilo coordenado, além de outras bandas características do estiramento da ligação P-C_{Ar} e P-N-P.

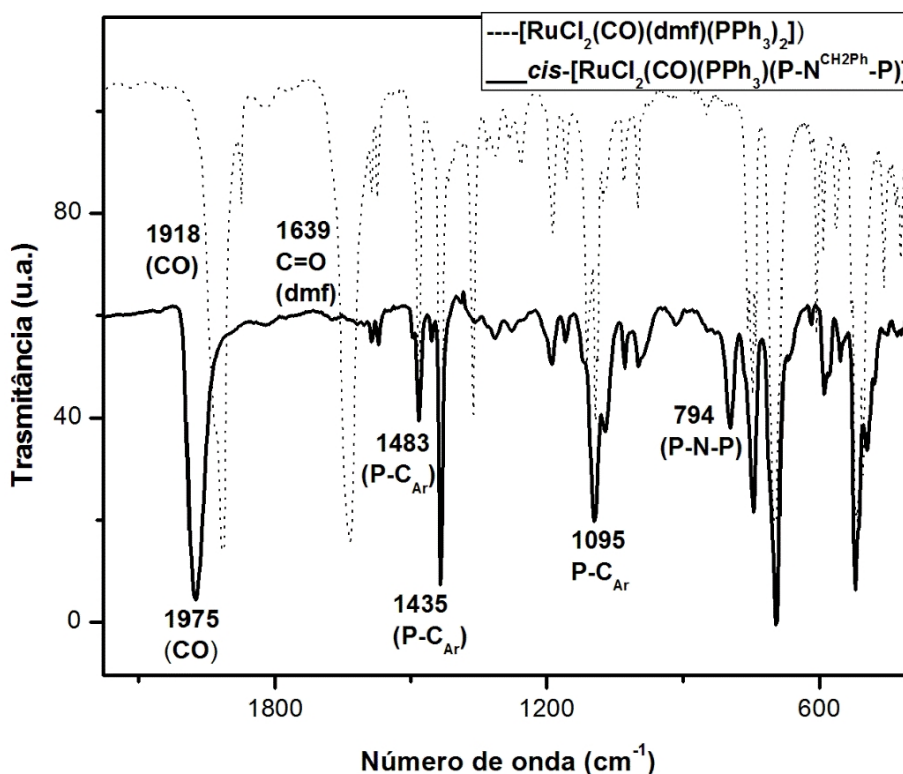
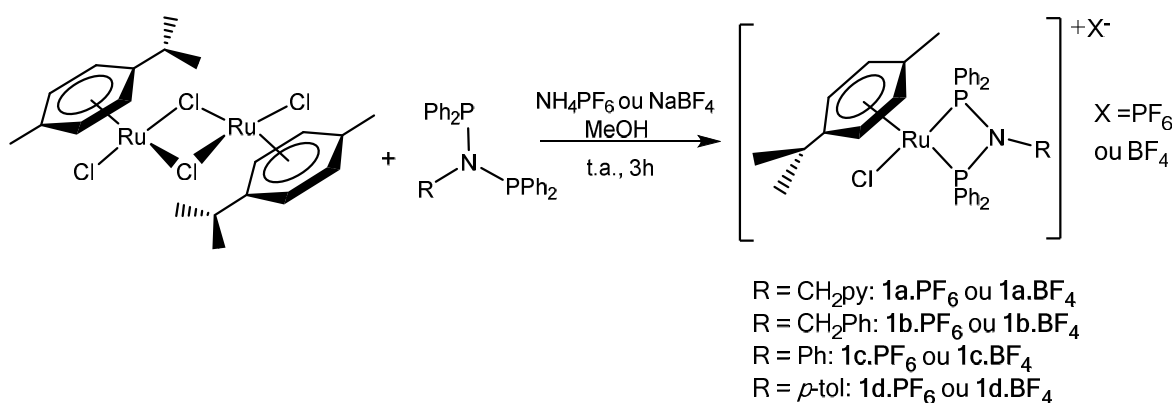


Figura 46 - Espectros vibracionais na região do infravermelho (pastilha de KBr) para o composto *cis*-[RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-N^{CH₂Ph}-P)] (**P8**) e precursor [RuCl₂(CO)(dmf)(PPh₃)₂].

6.4. Complexos da série 1: [RuCl(η⁶-*p*-cimeno)(P-N^R-P)]⁺

A rota sintética para obtenção dos complexos da série 1 está representada no Esquema 4:

Esquema 4 - Rota sintética para obtenção dos complexos da série 1.



Os complexos catiônicos da série 1 foram sintetizados utilizando dois sais diferentes: o NH₄PF₆ e o NaBF₄. Os produtos contendo PF₆⁻ como contra íon precipitam durante a reação (feita em MeOH) e demonstraram-se insolúveis em isopropanol (solvente utilizado na catálise). Por tal motivo, foram realizadas as sínteses para obtenção dos

complexos com BF_4^- que, ao final da reação, permanecem solúveis no meio e demonstraram uma maior solubilidade em isopropanol.

6.4.1. Caracterização por RMN de ^{31}P { ^1H } e ^1H

Assim como os ligantes livres, o espectro de RMN de ^{31}P { ^1H } (Figura 47) para cada um dos complexos da série $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})]^+$ também apresentou apenas um simpleto com deslocamentos químicos muito próximos, entre 79-80 ppm. Todos os sinais aparecem em regiões mais desblindadas do que o observado para os respectivos ligantes na sua forma livre, confirmando a coordenação.

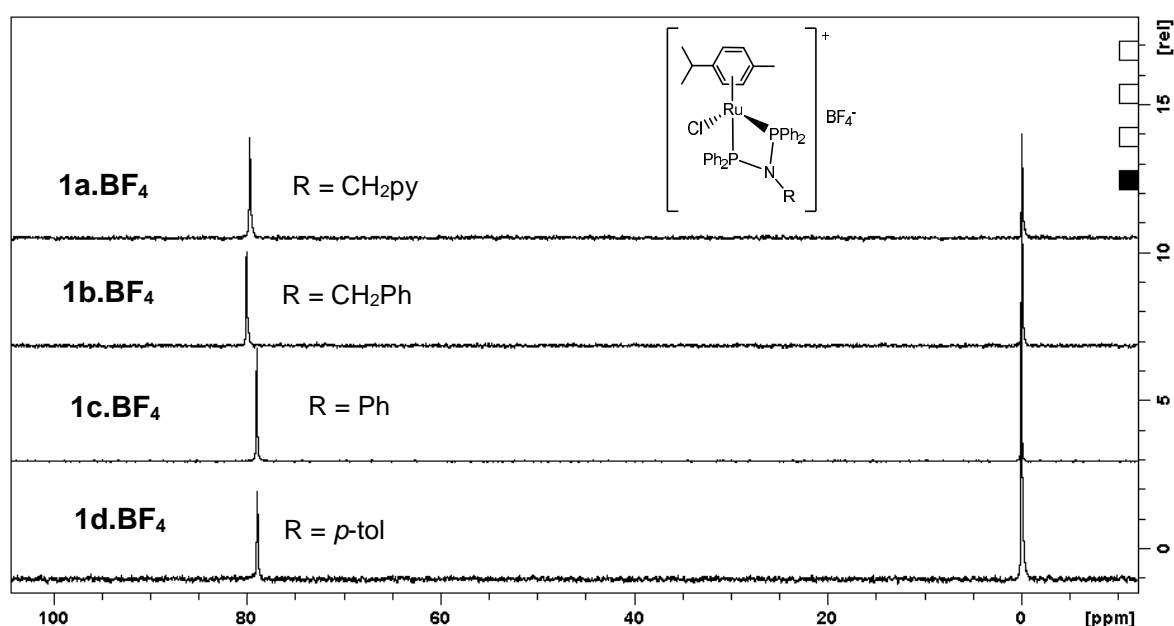


Figura 47 - Espectro de ^{31}P { ^1H } (81 MHz, CDCl_3) para os complexos catiônicos **1a.BF₄**, **1b.BF₄**, **1c.BF₄** e **1d.BF₄**.

Para os complexos contendo o contra íon PF_6^- , os deslocamentos químicos dos átomos de fósforos são muito próximos aos observados para os análogos com BF_4^- , a única diferença diz respeito à presença de um septeto em -144 ppm com $^1J_{\text{P-F}} = 703,6$ Hz referente ao ânion PF_6^- .

Os espectros de RMN de ^1H (Figura 48) também comprovam as formulações propostas para os complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄**, sendo observados sinais característicos do substituinte isopropil e da metila do anel aromático do cimeno na região abaixo de 2,5 ppm, tripleto próximo de 4,5 ppm referente aos hidrogênios do CH_2 diretamente ligados ao N do ligante P-N-P. Além dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos do anel do ligante *p*-cimeno e das fenilas dos grupamentos PPh_2 , é possível observar para o complexo **1a.BF₄** (A) um sinal acima de 8 ppm referente ao H α piridínico.

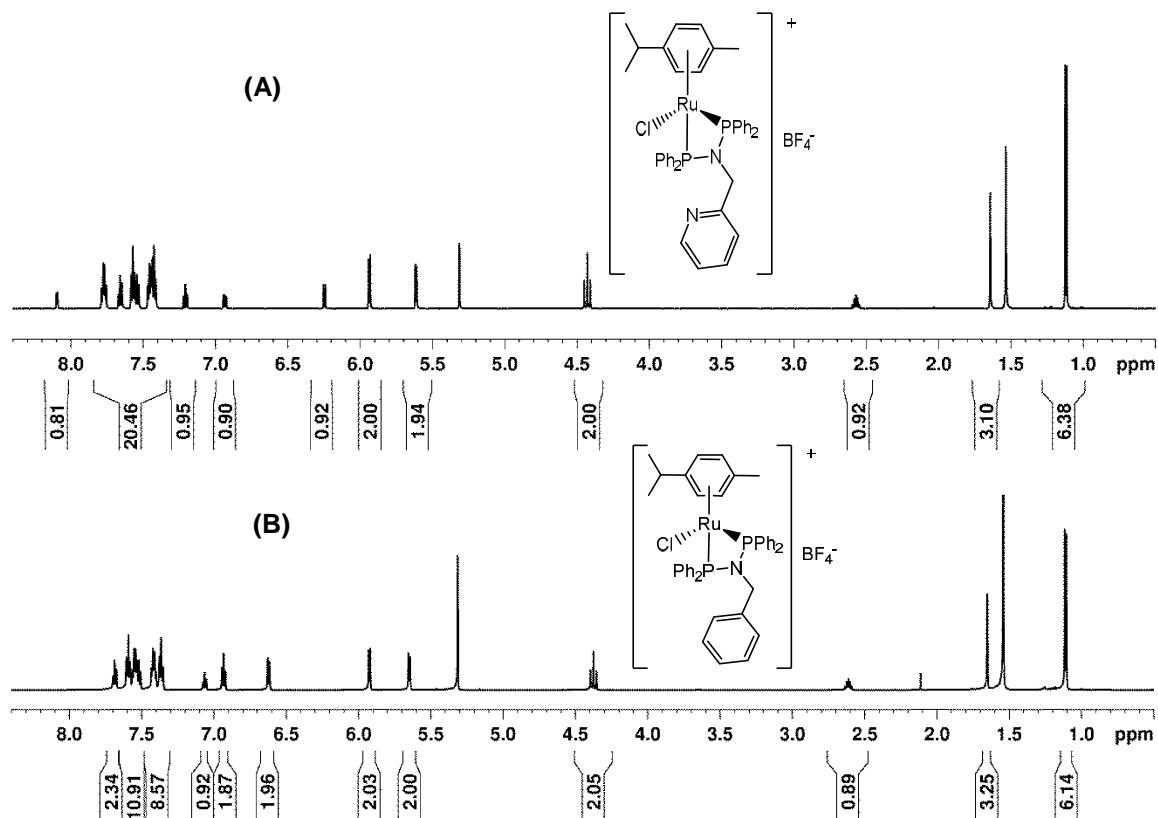


Figura 48 - Espectros de RMN de ^1H (600 MHz, CD_2Cl_2) dos complexos **1a.BF₄** (A) e **1b.BF₄** (B).

Para os complexos **1c.BF₄** e **1d.BF₄** um perfil semelhante aos dos complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄** foi observado, exceto pela ausência do tripleto próximo de 4,5 ppm. Para o complexo **1d.BF₄** é possível evidenciar a presença de um simpleto referente à metila do anel aromático *p*-toluidina próximo a 2,2 ppm. Os outros sinais mais desblindados, acima de 6 ppm, referem-se aos hidrogênios do anel aromático do ligante *p*-cimeno e das fenilas diretamente ligadas aos átomos de fósforo.

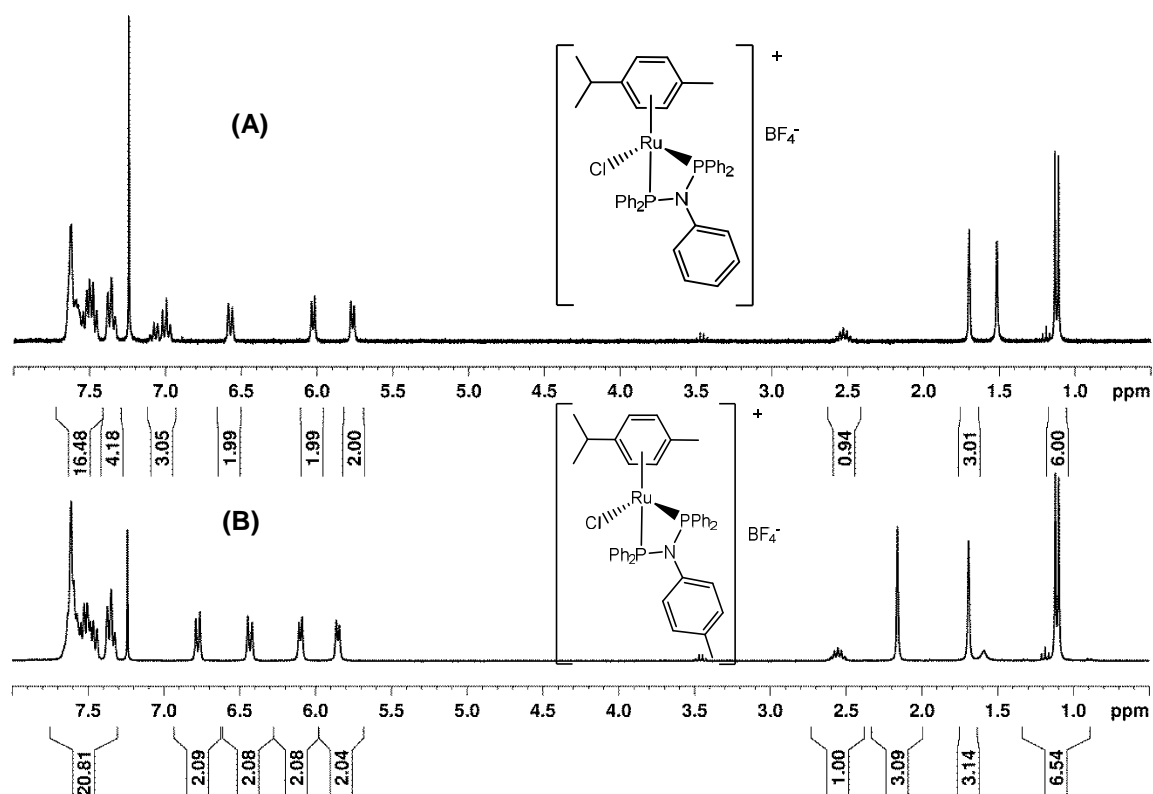
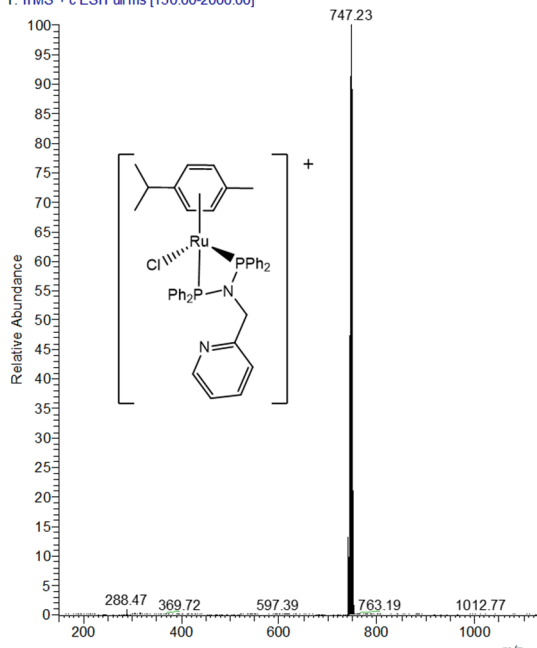


Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos complexos **1c.BF₄** (A) e **1d.BF₄** (B).

6.4.2. Espectrometria de Massas

Análises de espectrometria de massas foram feitas com o intuito de avaliar se as formulações propostas para os complexos estavam corretas, bem como o perfil de fragmentação de cada complexo. Nesse sentido, o valor de m/z do pico referente ao íon molecular observado no *full scan* corresponde a massa de cada um dos complexos (sem o contra-íon). As Figura 50 e Figura 51 mostram as regiões do espectro de massas onde aparecem os íons moleculares para todos os compostos da série 1.

82-MPARA-CYMAMPYPHOS2_130708165413 #90 RT: 0.28 AV: 1 NL: 2.07E6
T: ITMS + c ESI Full ms [150.00-2000.00]



46-MPARA-BENZILCYM_130401141217 #92 F
T: ITMS + c ESI Full ms [300.00-2000.00]

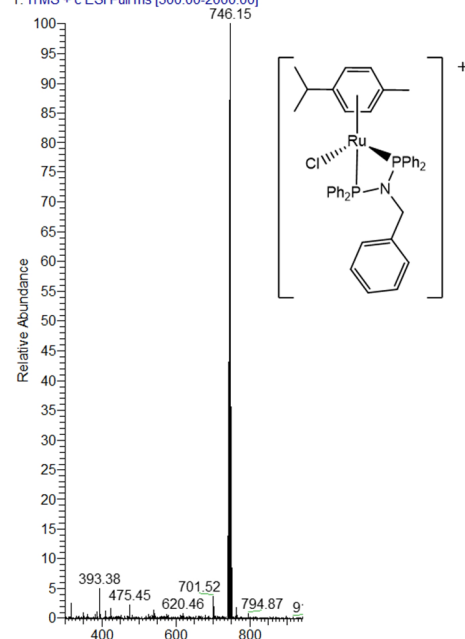
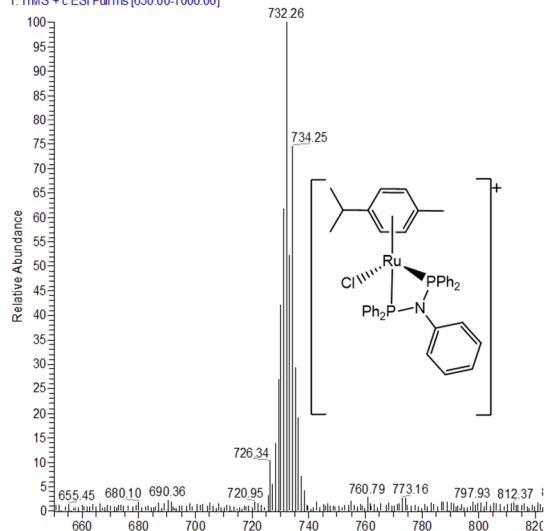


Figura 50 - Região dos espectros de massas (em CH₂Cl₂) dos complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄** onde aparece o pico referente ao íon molecular.

151-MPARA-CYMANILINA_130925150530 #790 RT: 1.78 AV: 1 NL: 2.03E5
T: ITMS + c ESI Full ms [650.00-1000.00]



152-MPARA-CYMTOLULNP_130920083313 #529 RT: 1.02 AV: 1 NL: 1.69E6
T: ITMS + c ESI Full ms [150.00-2000.00]

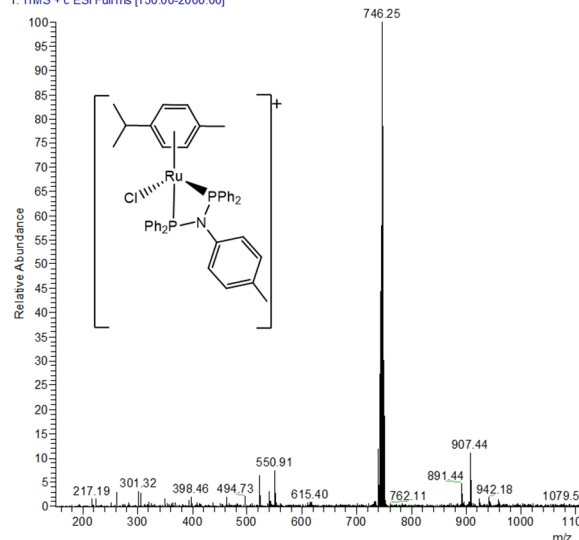


Figura 51 - Região expandida dos espectros de massas (em CH₂Cl₂) dos complexos **1c.BF₄** e **1d.BF₄** onde aparece o pico referente ao íon molecular

Para todos os complexos foram feitos espectros aumentando o valor de NCE (*Normalized Collision Energy*), que é do que o valor de voltagem aplicado sobre a amostra para que ela seja fragmentada e para que assim possam ser vistos os íons filhos provenientes do íon molecular. Nesse ponto, todas as análises mostraram o mesmo perfil para os quatro complexos. Foram observados, em todos os casos, valores referentes aos

fragmentos: $[M\text{-cimeno}]^+$, $[M\text{-cloreto}]^+$, $[M\text{-cimeno-Cl}]^+$, conforme demonstrado na Figura 52 para o composto **1a.BF₄**.

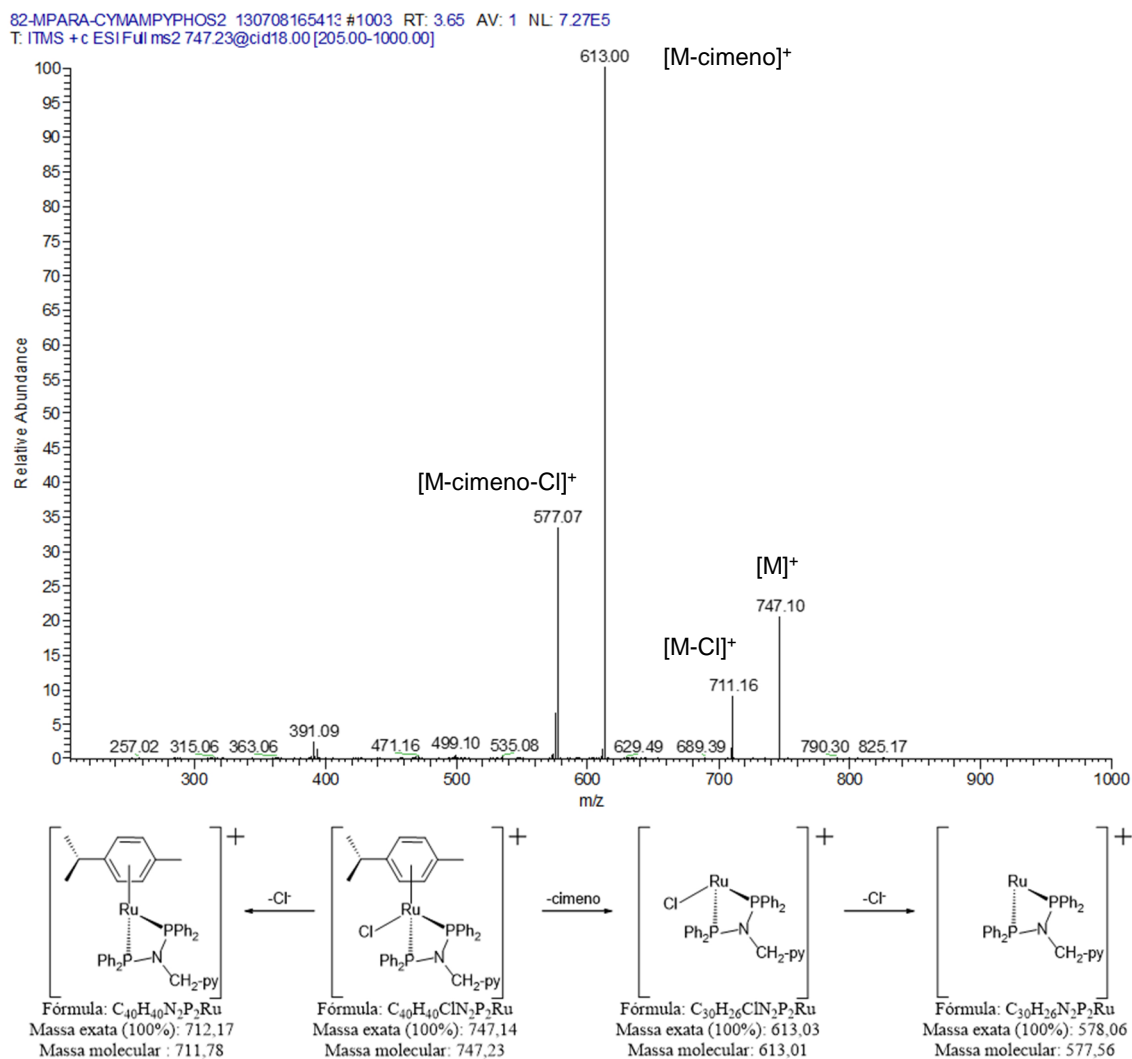


Figura 52 - Espectro de massas do complexo **1a.BF₄** demonstrando os fragmentos gerados a partir do íon molecular.

O Esquema 5 representa as fragmentações observadas para todos os complexos da série 1 e os respectivos valores de m/z experimentais e calculados para cada um dos complexos:

Esquema 5 - Representação da fragmentação e valores de m/z para cada um dos complexos da série 1.

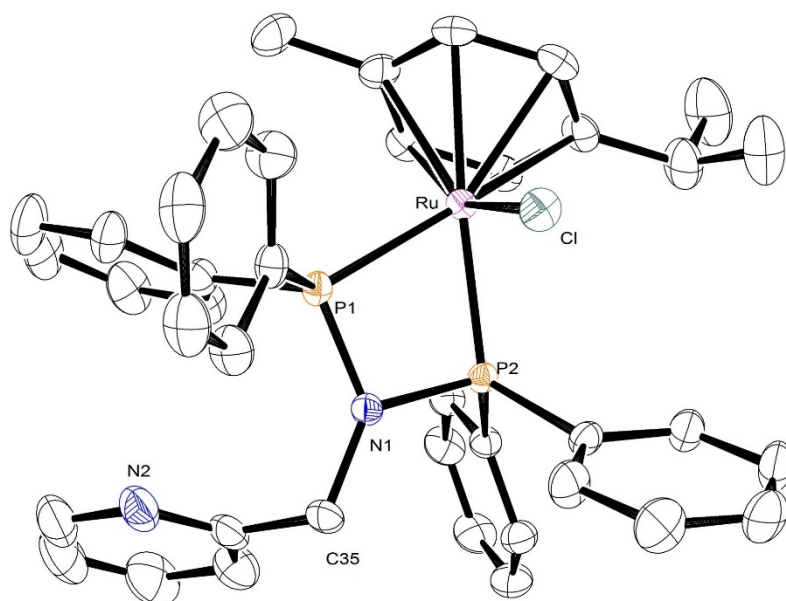
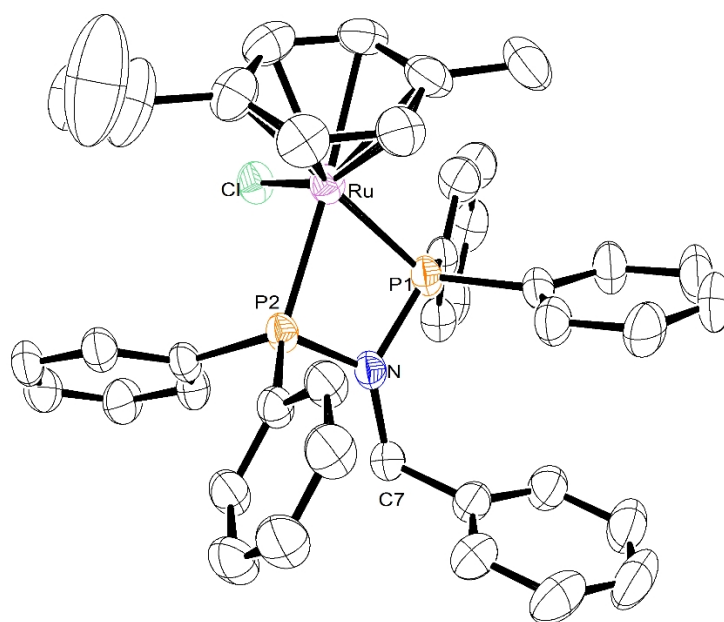
Complexo	[M] ⁺ (exp/calc)	[M - Cl] ⁺ (exp/calc)	[M - cimeno] ⁺ (exp/calc)	[M - Cl - cimeno] ⁺ (exp/calc)
1a.PF ₆	747,23/747,14	711,16/712,17	613,00/613,03	577,07/578,06
1b.PF ₆	746,15/746,14	711,08/711,18	612,02/612,04	576,07/577,07
1c.PF ₆	732,26/732,13	697,16/696,22	598,04/598,02	562,11/563,05
1d.PF ₆	746,25/746,14	710,15/711,18	611,92/612,04	576,12/577,07

6.4.3. Condutividade Molar

Para os complexos da série 1 foram realizados experimentos de condutividade molar e os valores obtidos para a condutividade estão de acordo com os estudos realizados por Geary [105], que descreve que a faixa aceita para eletrólitos 1:1 em CH₂Cl₂ a 25°C é de 12 – 77 μS·cm²·mol⁻¹ sendo possível confirmar a natureza catiônica dos complexos. Complexo/ m (μS·cm²·mol⁻¹): **1a.BF₄**/35,48; **1a.PF₆**/47,49; **1b.BF₄**/49,53; **1b.PF₆**/37,91; **1c.BF₄**/36,69; **1c.PF₆**/29,84; **1d.BF₄**/44,82; **1d.PF₆**/56,58.

6.4.4. Estruturas de Raios-X

Mono-cristais referentes aos complexos **1a.PF₆**, **1b.BF₄** e **1c.BF₄** e **1d.BF₄** foram obtidos e os mesmos foram submetidos a análise por difração de raios-X. As estruturas obtidas a partir desta técnica estão representadas na Figura 53.

**1a.PF₆****1b.BF₄**

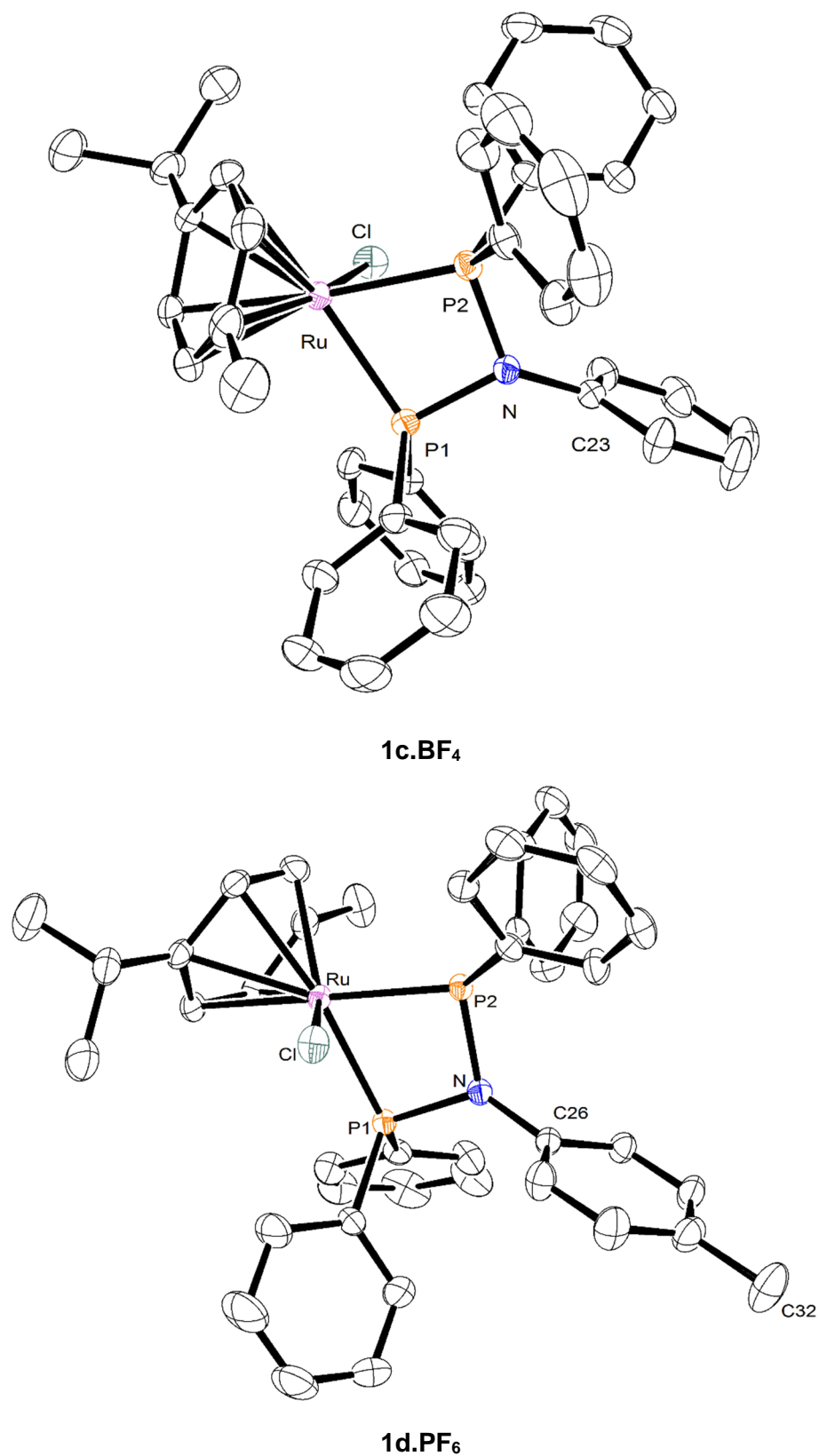


Figura 53 – Representação ORTEP das estruturas de raios-X dos complexos **1a.PF₆**, **1b.BF₄**, **1c.BF₄** e **1d.PF₆** (elipsóides com 30% de probabilidade). Os átomos de hidrogênio e o os contra-íons foram omitidos para facilitar a visualização das estruturas.

As estruturas resolvidas por difração de raios-X comprovam a formação de um complexo catiônico e a disposição dos átomos em uma geometria *piano stool*, com um ligante cimeno, um cloro e um ligante P-N-P coordenado pelos dois átomos de fósforo.

Tabela 5- Valores de distâncias e ângulos de ligação para os complexos **1a.PF₆**, **1b.BF₄**, **1c.BF₄** e **1d.PF₆**.

		1a.PF₆		1b.BF₄		1c.BF₄		1d.PF₆
Distâncias de Ligação (Å)	Ru-P1	2,3043(8)	Ru-P1	2,3074(12)	Ru-P1	2,2884(9)	Ru-P1	2,3077(6)
	Ru-P2	2,3020(8)	Ru-P2	2,3116(11)	Ru-P2	2,3010(9)	Ru-P2	2,2948(6)
	Ru-Cl	2,3813(8)	Ru-Cl	2,3815(10)	Ru-Cl	2,3933(9)	Ru-Cl	2,3763(7)
	P1-N1	1,692(3)	P2-N	1,702(3)	P1-N	1,710(3)	P1-N	1,711(2)
	P2-N1	1,697(3)	P1-N	1,698(4)	P2-N	1,703(3)	P2-N	1,7102(19)
Ângulos de Ligação (°)	P2-Ru-P1	68,81(3)	P1-Ru-P2	68,68(4)	P1-Ru-P2	69,03(3)	P1-Ru-P2	69,18(2)
	P2-Ru-Cl	86,26(3)	P1-Ru-Cl	86,15(4)	P1-Ru-Cl	85,57(3)	P1-Ru-Cl	84,35(3)
	P1-Ru-Cl	87,68(3)	P2-Ru-Cl	85,72(4)	P2-Ru-Cl	82,90(3)	P2-Ru-Cl	82,93(3)
	P1-N1-P2	100,32(14)	P2-N-P1	100,03(19)	P2-N-P1	99,27(14)	P2-N-P1	99,60(11)
	C35-N1-P1	133,9(2)	C7-N-P1	133,3(3)	C23-N-P1	126,8(2)	C23-N-P1	129,71(16)
	C35-N1-P2	125,7(2)	C7-N-P2	126,5(3)	C23-N-P2	130,2(2)	C23-N-P2	129,18(17)

A partir dos dados da Tabela 5 é possível notar que, para todos os complexos, a média dos ângulos de ligação envolvendo o átomo de nitrogênio do ligante P-N-P com o P1, P2 e o C diretamente ligado a ele se aproxima de 120°. Além disso, a distância de ligação P1-N1 e P2-N1 está próxima de 1,7 Å, indicando um caráter parcial de dupla ligação [97]. Todas essas características da ligação sugerem que o nitrogênio do ligante P-N-P assume uma hibridização próxima à sp^2 e forma um sistema conjugado dentro do plano composto por {P1-N1-P2} via interação $d_{\pi}-p_{\pi}$ [87]. Essas observações estão de acordo com dados reportados para outros complexos de Ru contendo ligantes do tipo P-N-P [97] e esse efeito de deslocalização do par de elétrons também é observado para os ligantes nas suas formas livres [92] [89].

6.4.5. Estudos eletroquímicos a partir de análises de voltametria cíclica

Para os complexos da série 1 foram realizados experimentos de voltametria cíclica a fim de entender o comportamento eletroquímico dos compostos e determinar os processos químicos que precedem ou sucedem os processos redox.

Na Figura 54 tem-se o voltamograma cíclico do complexo **1a.BF₄** que serve como voltamograma representativo para os complexos da série 1, visto que todos apresentaram o mesmo perfil.

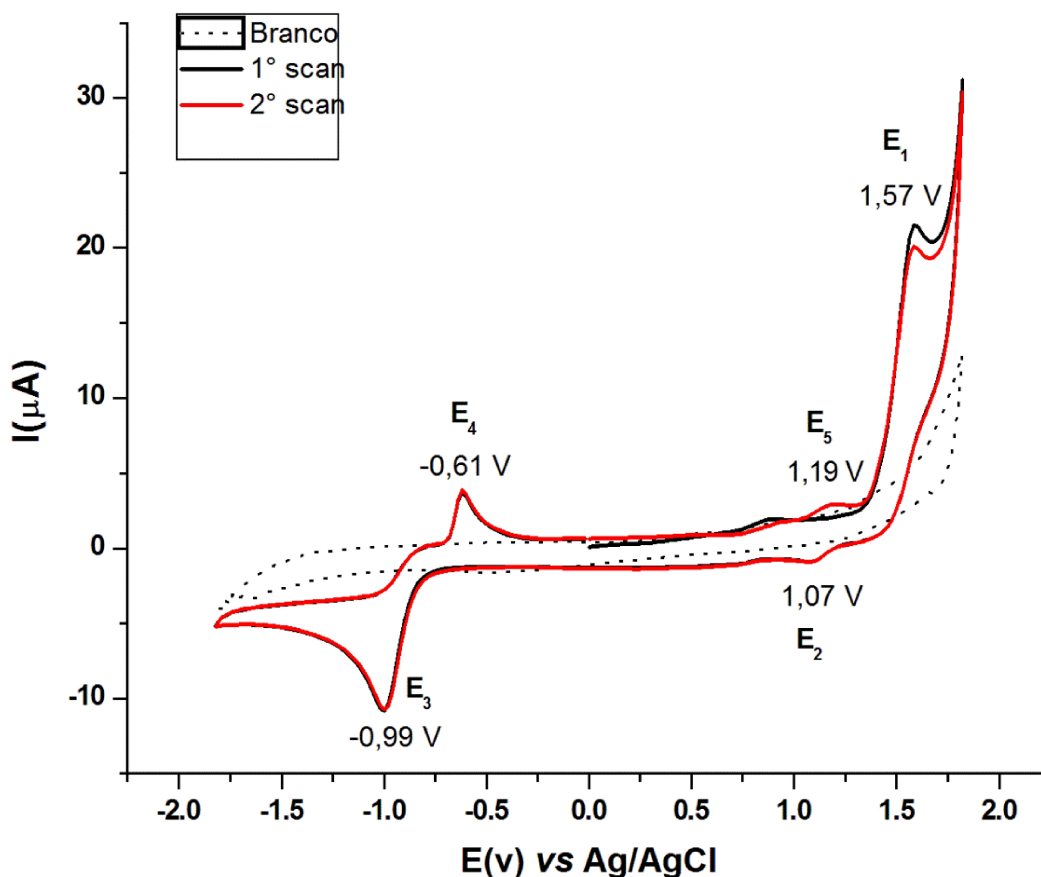


Figura 54 - Voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-NCH}_2\text{py-P})]\text{BF}_4$ a 1×10^{-3} mol.L $^{-1}$ em PTBA 0,1 mol.L $^{-1}$ em CH $_3$ CN vs Ag/AgCl; velocidade de varredura 100 mV.s $^{-1}$. $E_{1/2} \text{Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$

Os processos majoritários (maior corrente de pico) observados nos voltamogramas da série 1 são irreversíveis. A reatividade dos complexos em CH $_3$ CN foi acompanhada até 24h, período durante o qual nenhuma reação de troca de ligante foi observada. Além disso, nenhum processo eletroquímico foi observado nas medidas de voltametria dos ligantes na sua forma livre.

Os voltamogramas da Figura 55 mostram as varreduras das faixas positiva e negativa para o complexo **1a**.BF $_4$.

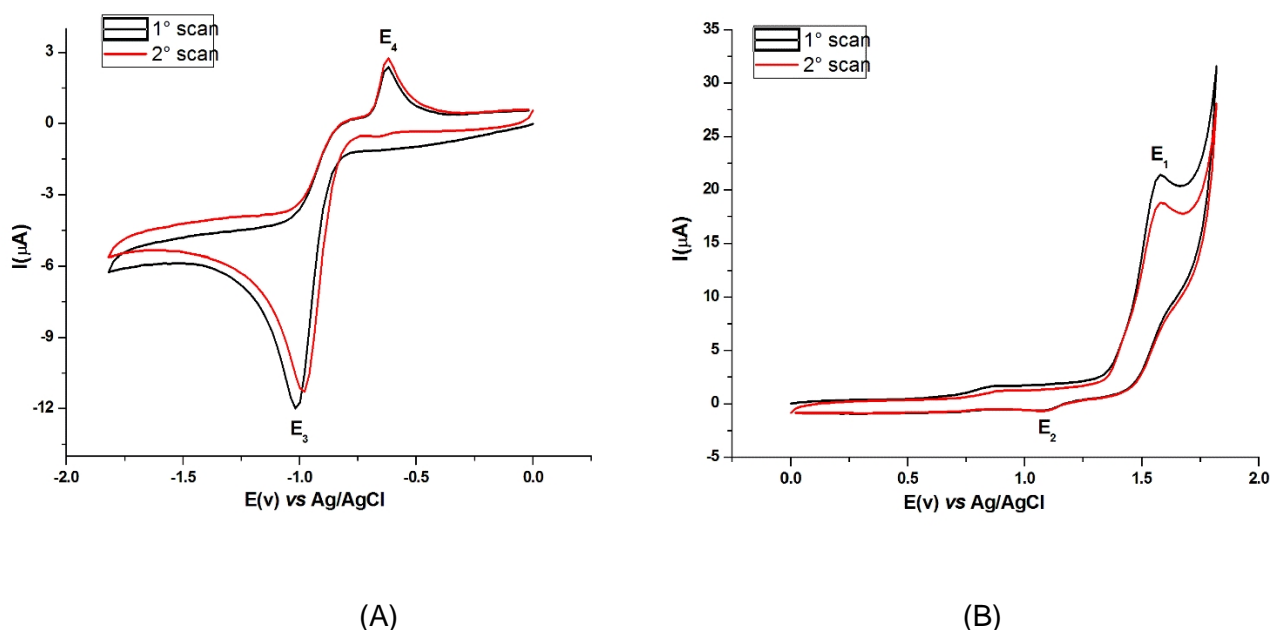


Figura 55 - Voltamogramas cíclicos do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P})]\text{BF}_4$ (**1a.BF₄**) a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl ; velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$. (A): faixa negativa e (B) faixa positiva.

O processo em $-0,99 \text{ V}$ (E_3) foi atribuído ao par $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^0$ e o processo mais anódico em $1,57 \text{ V}$ (E_1) foi atribuído ao par $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$. Essas atribuições são compatíveis com os dados descritos para espécies catiônicas de fórmula geral $[\text{RuCl}(\text{benzeno})(\text{bipy})]^+$ [106]. O processo denominado de E_2 , de baixa corrente, foi atribuído à redução da espécie $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{P-N-P})]^{2+}$ proveniente da decomposição química da espécie formada após E_1 . A proposta de dissociação do ligante $p\text{-cimeno}$ após a oxidação do complexo ($\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$) e coordenação de três acetonitrilas já foi descrita por Smith *et al* [107] para o complexo $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{PPh}_2(\text{CH}_2)_3\text{Ph})]$ e o valor de potencial de redução do complexo $[\text{RuCl}(\text{CH}_3\text{CN})_3(\text{bipy})]^+$ também é compatível com o valor de E_2 observado para os complexos do presente trabalho [108].

O processo em E_4 possui valor de potencial típico para oxidação de cloreto ($2\text{Cl}^- \rightarrow \text{Cl}_2$). Para evidenciar a dependência deste processo com o processo E_3 foi realizada a análise de voltametria cíclica na faixa de potencial entre $-1,8$ até $1,3 \text{ V}$ varrendo no sentido positivo (Figura 56).

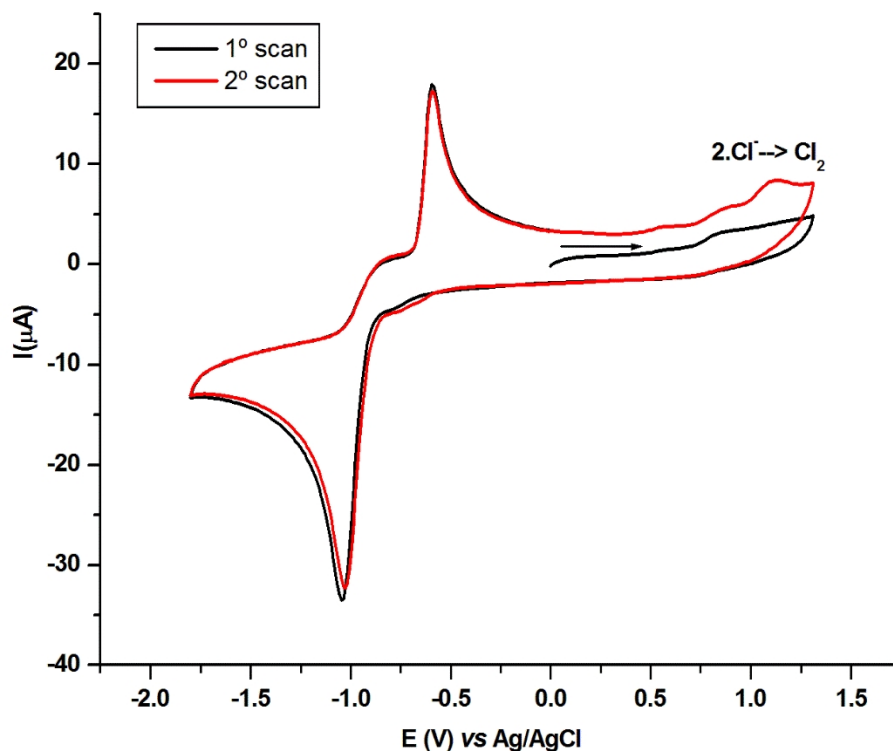
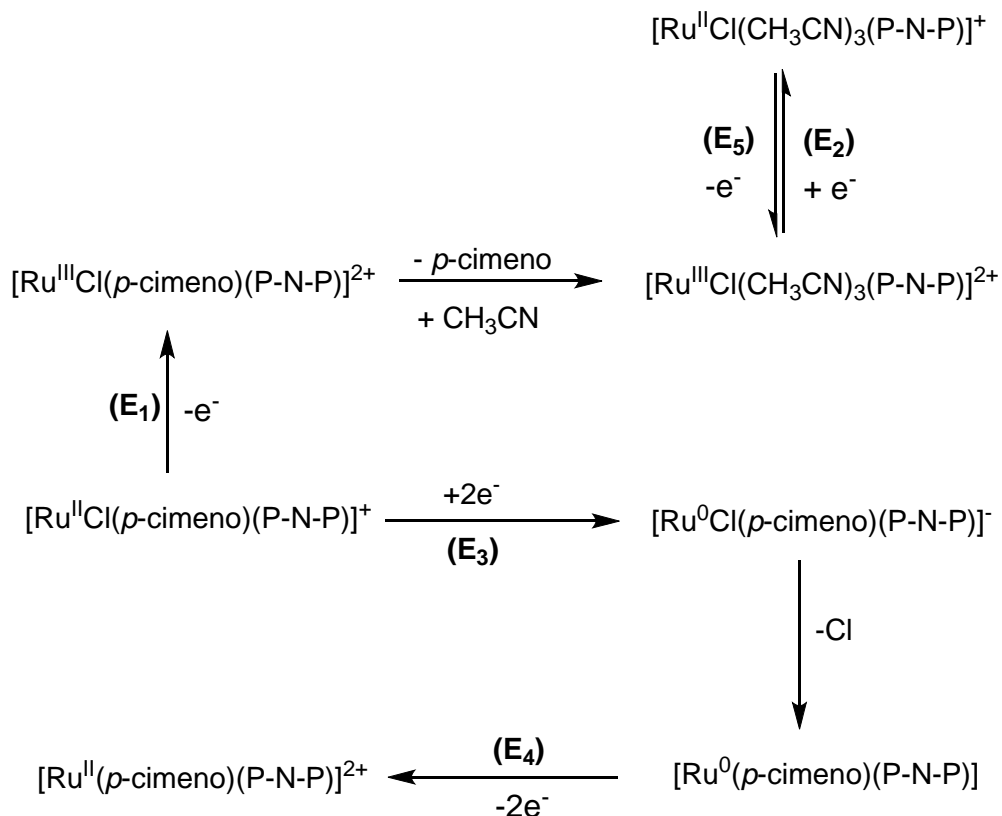


Figura 56 - Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P})]\text{BF}_4$ a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl; velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{ Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$. Varredura da faixa de potencial de 1.3 a -1.8 V.

Acredita-se que o processo E_5 pode ser atribuído tanto como referente à oxidação do cloreto bem como ao par redox do processo E_2 , visto que nos voltamogramas dos outros complexos dessa série (vide apêndice) o processo denominado de E_2 aparece bem alargado e com uma intensidade maior do que o esperado.

A proposta de atribuição dos processos e espécies formadas durante a análise eletroquímica está descrita no Esquema 6.

Esquema 6- Representação tentativa das espécies formadas nos processos redox da série de complexos da série $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N-P})]^+$.



Os valores de potencial catódico e anódico observados para os complexos da série 1 estão compilados na Tabela 6:

Tabela 6 - Valores de potenciais para os processos E₁ e E₃.

Complexo	E ₁ (V) – Ru ^{II} /Ru ^{III}	E ₃ (V) – Ru ^{II} /Ru ⁰	pK _a amina*
1a.BF₄	1,57	-0,99	8,8
1b.BF₄	1,56	-1,02	9,3
1c.BF₄	1,59	-0,95	4,6
1d.BF₄	1,58	-0,96	5,1

*Valores para RNH₃⁺ em meio aquoso. [109] [110] [111]

Através dos valores de potencial descritos na Tabela 6, é possível notar que os complexos **1c.BF₄** e **1d.BF₄** apresentam maiores valores de potencial de oxidação (E₁), o que está de acordo com a presença de um grupamento aril (mais retirador de elétrons) diretamente ligado ao nitrogênio da amina, frente ao CH₂ presente na estrutura dos ligantes que compõem os complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄**, que lhes confere uma maior basicidade. Entretanto, a variação do potencial denominado de E₁ dentre os quatro complexos da série é muito pequena. Já para o processo de redução, denominado de E₃, apesar da pequena

diferença entre os valores de potencial, observa-se uma tendência mais evidente. Os complexos **1c.BF₄** e **1d.BF₄** apresentam os potenciais de redução menos negativos (mais fáceis de reduzir) do que se comparado com os complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄**. Logo, a redução dos complexos da série 1 ocorre mais facilmente na seguinte ordem: **1c.BF₄** > **1d.BF₄** > **1a.BF₄** > **1b.BF₄** seguindo uma relação inversa com a ordem de basicidade das respectivas aminas.

6.4.6. Reatividade dos complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄** com NaOMe

Os testes de reatividade dos complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄** na presença de NaOMe foram realizados em um tubo J. Young utilizando uma mistura 1:3 DCM/MeOH como solvente e a reação durou 4 horas. Após esse período a solução foi analisada por RMN de ³¹P {¹H} Figura 57.

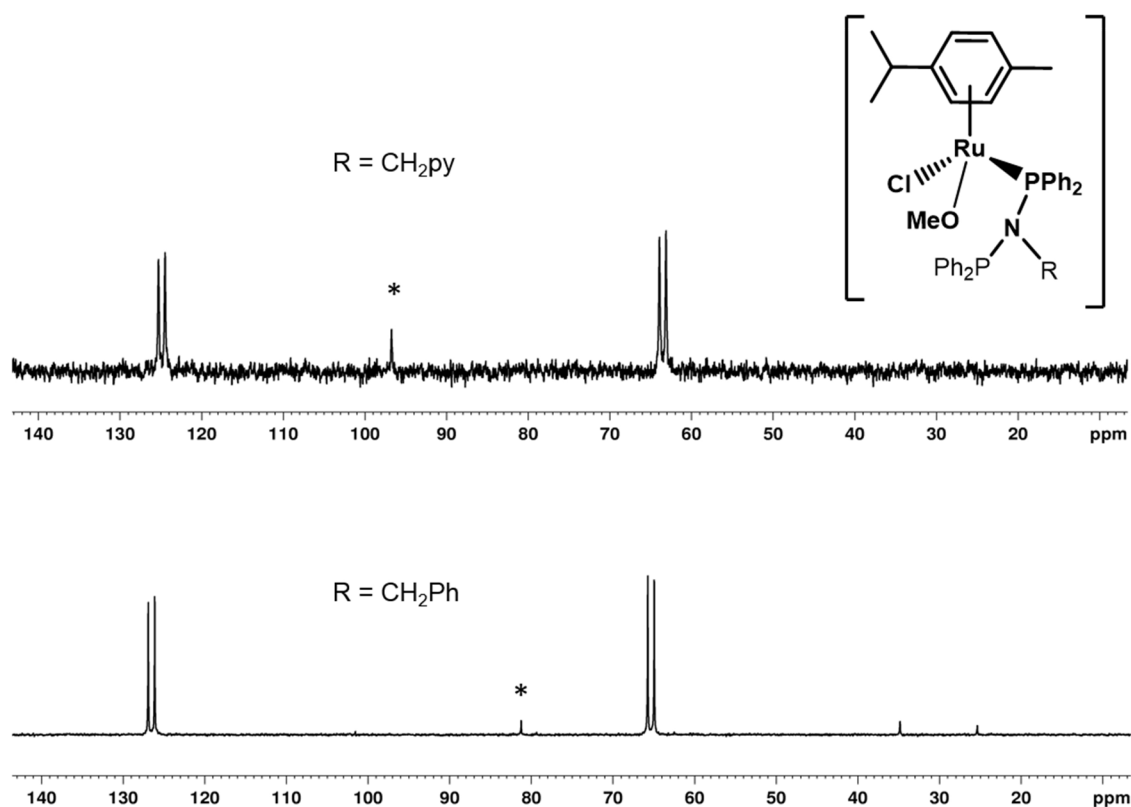


Figura 57 - Espectro de RMN de ³¹P {¹H} (81 MHz) dos complexos [RuCl(OMe)(η⁶-*p*-cimeno)(P-N^R-P, κ¹ P)], R = CH₂py e CH₂Ph. *espécie desconhecida.

No espectro de RMN de ³¹P {¹H} foram observados dois dupletos para cada um dos compostos formados com uma constante de acoplamento de aproximadamente 65 Hz. Esse perfil espectral indica a formação de uma espécie neutra em que um dos átomos de fósforo do ligante P-N-P dá lugar ao metóxido. Essa troca de ligantes gera uma espécie

em que os fósforos (um coordenado e dissociado) deixam de ser equivalentes. O duplete mais blindado refere-se ao fósforo dissociado enquanto o sinal mais desprotegido foi atribuído ao átomo de fósforo coordenado ao centro metálico. Além disso, a grande similaridade entre os deslocamentos químicos para as duas espécies (com $R = \text{CH}_2\text{py}$ e CH_2Ph) indica a formação de complexos análogos, excluindo a possibilidade de coordenação do ligante $\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P}$ na forma bidentada P-N.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 58) confirma a proposta feita por RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e a quebra de simetria da molécula pode ser evidenciada pelo desdobramento dos sinais do ligante *p*-cimeno. Além disso, em 3,4 ppm é possível observar o duplete referente ao MeO^- coordenado.

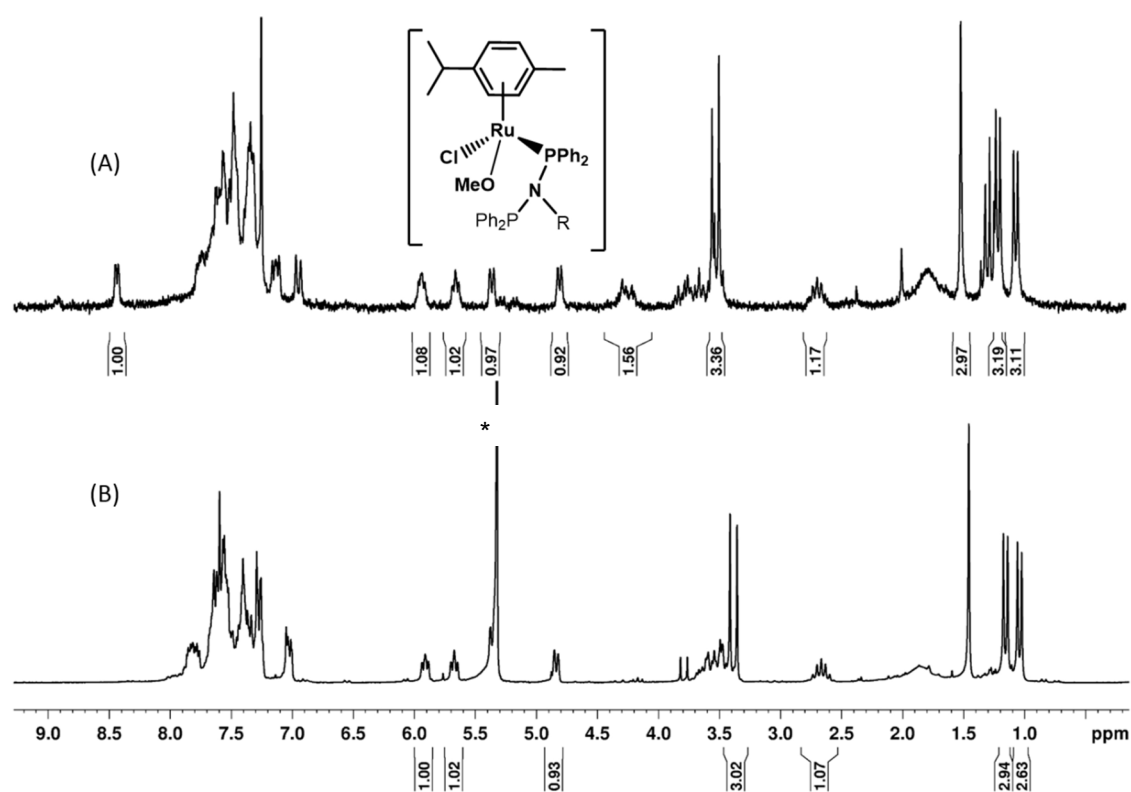


Figura 58 - Espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos complexos $[\text{RuCl}(\text{OMe})(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P}, \kappa^1 \text{P})]$, $\text{R} = \text{CH}_2\text{py}$ (A) e CH_2Ph (B). $^*\text{CH}_2\text{Cl}_2$

6.4.7. Testes Catalíticos frente a Reações de Redução de Cetonas utilizando os complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄**

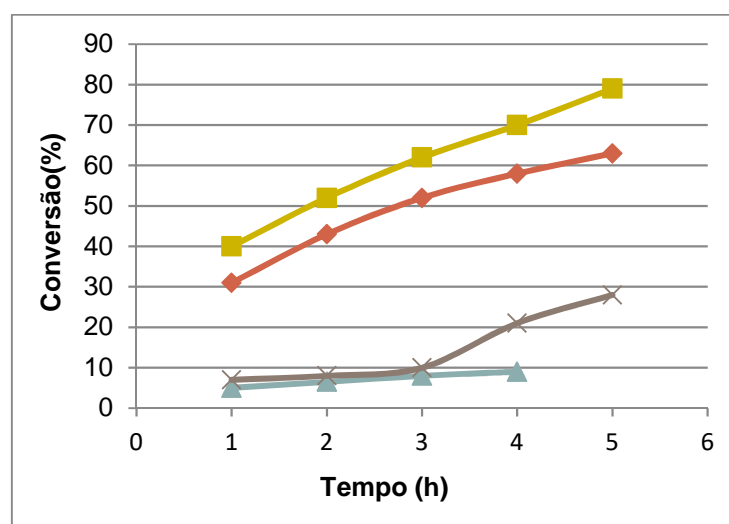
Foram realizados testes catalíticos frente a reações de redução da acetofenona com os complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄** nas proporções de 1:20:200 e 1:20:500 de catalisador: base:substrato. Os resultados obtidos em valores de TOF (conversão/tempo) estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Valores de TOF obtidos para os complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄**.

Complexo	Cat/base/substrato	TOF (h ⁻¹) *
1a.BF ₄	1:20:200	150
1a.BF ₄	1:20:500	80
1b.BF ₄	1:20:200	25
1b.BF ₄	1:20:500	14

*TOF: valor de TON (mol de substrato/mol de catalisador) /tempo. Valores de % de conversão obtidos por CG-MS.

Os valores de TOF obtidos para os complexos desse trabalho são próximos dos valores obtidos para outros complexos Ru-(η^6 -*p*-cimeno) contendo ligantes P-N-P descritos na literatura [41]. Entretanto, se compararmos os complexos desse trabalho com espécies do tipo “[Ru(N-N)(P-P)]” sintetizados por Baratta [112] ou Morris [113], por exemplo, nota-se claramente que a atividade dos complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄** é bem baixa. Por outro lado, vale ressaltar que o intuito nesta parte do trabalho, consiste em avaliar a influência dos substituintes ligados ao nitrogênio do ligante P-N^R-P na atividade catalítica. Se analisarmos os resultados por esta perspectiva fica fácil notar que o nitrogênio presente no anel piridínico deve ter alguma influência no mecanismo da catálise pois apesar da semelhança estrutural, os valores de conversão obtidos para os dois complexos são muito diferentes, como é possível notar a partir do gráfico da Figura 59.



Legenda: complexo/cat:base:substrato 1a.BF₄ (1:20:200),
1a.BF₄(1:20:500) x 1b.BF₄ (1:20:200) 1b.BF₄ (1:20:500).

Figura 59 – Gráfico com os valores de porcentagem de conversão em função do tempo para os complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄**.

De acordo com o mecanismo proposto para a redução de cetonas, já discutido no item 1.3 deste trabalho, a base tem um papel fundamental no ciclo catalítico pois é ela que promove a desprotonação do isopropanol para posterior coordenação do isopropóxido e então formação do hidreto coordenado. Uma justificativa muito plausível para a melhor atuação do complexo **1a.BF₄** frente ao complexo **1b.BF₄** pode ser atribuída à presença do par de elétrons do nitrogênio do anel piridínico que atua como uma base auxiliar durante o ciclo catalítico, facilitando a formação do hidreto, de modo similar ao mecanismo reportado por Papish *et al* [114]. Através dos resultados observados para a reatividade dos complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄** com NaOMe pode-se afirmar que a etapa envolvendo a coordenação do isopropóxido (espécie carregada negativamente assim como o MeO⁻) ocorre através da descoordenação de um dos átomos de fósforo do ligante bifosfínico. Além disso, se considerarmos que o grupamento metil piridínico tem livre rotação, podemos assumir que após a protonação do nitrogênio e formação da ligação metal-hidreto pode ocorrer um mecanismo de redução bifuncional. Duas propostas para o mecanismo de atuação do catalisador **1a.BF₄** estão representadas na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

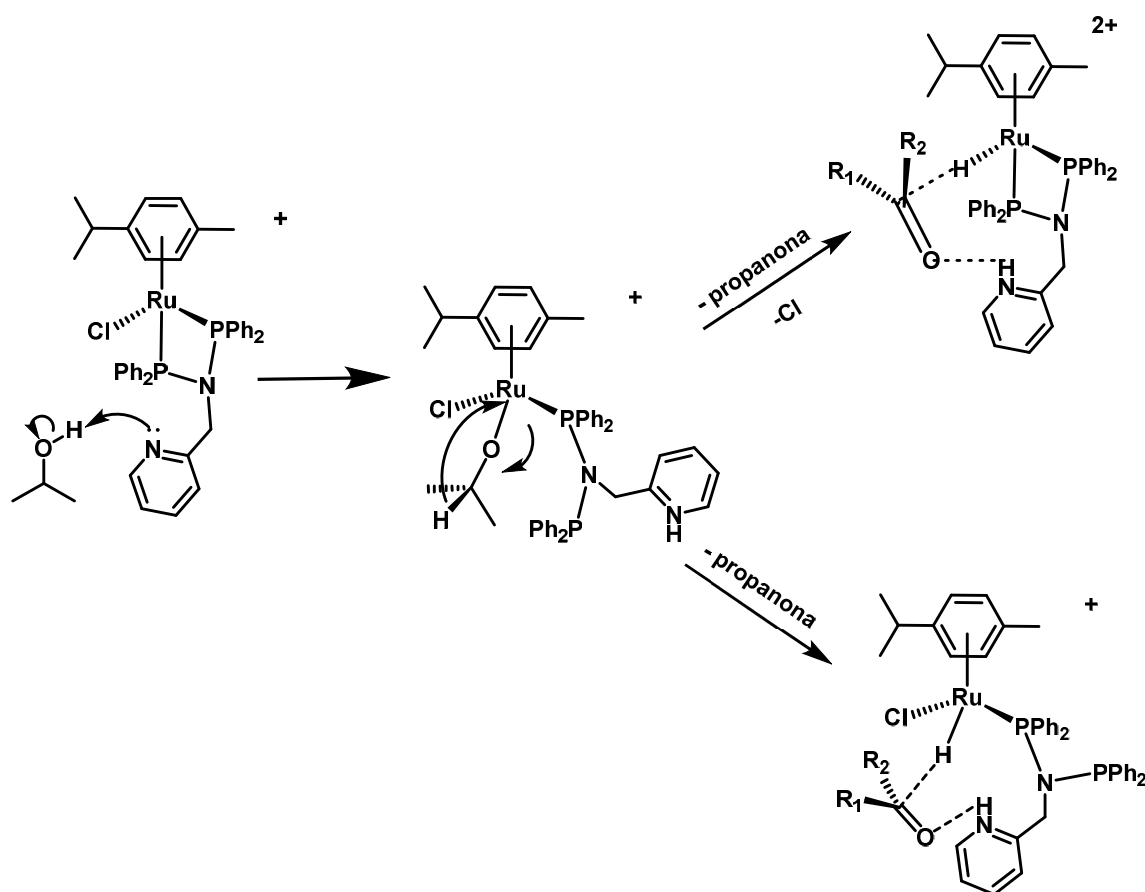


Figura 60 – Representação dos possíveis mecanismos propostos para o catalisador **1a.BF₄**.

Já para o catalisador **1b.BF₄**, a ausência de um grupamento NH impossibilita o mecanismo de esfera externa, fazendo-se necessária a etapa de coordenação do substrato e formação do intermediário (3) para posterior transferência do hidreto. O mecanismo também pode ocorrer somente via espécies neutras passando pelo intermediário (3') (Figura 61), conforme proposto para outro composto Ru-areno descrito na literatura [115].

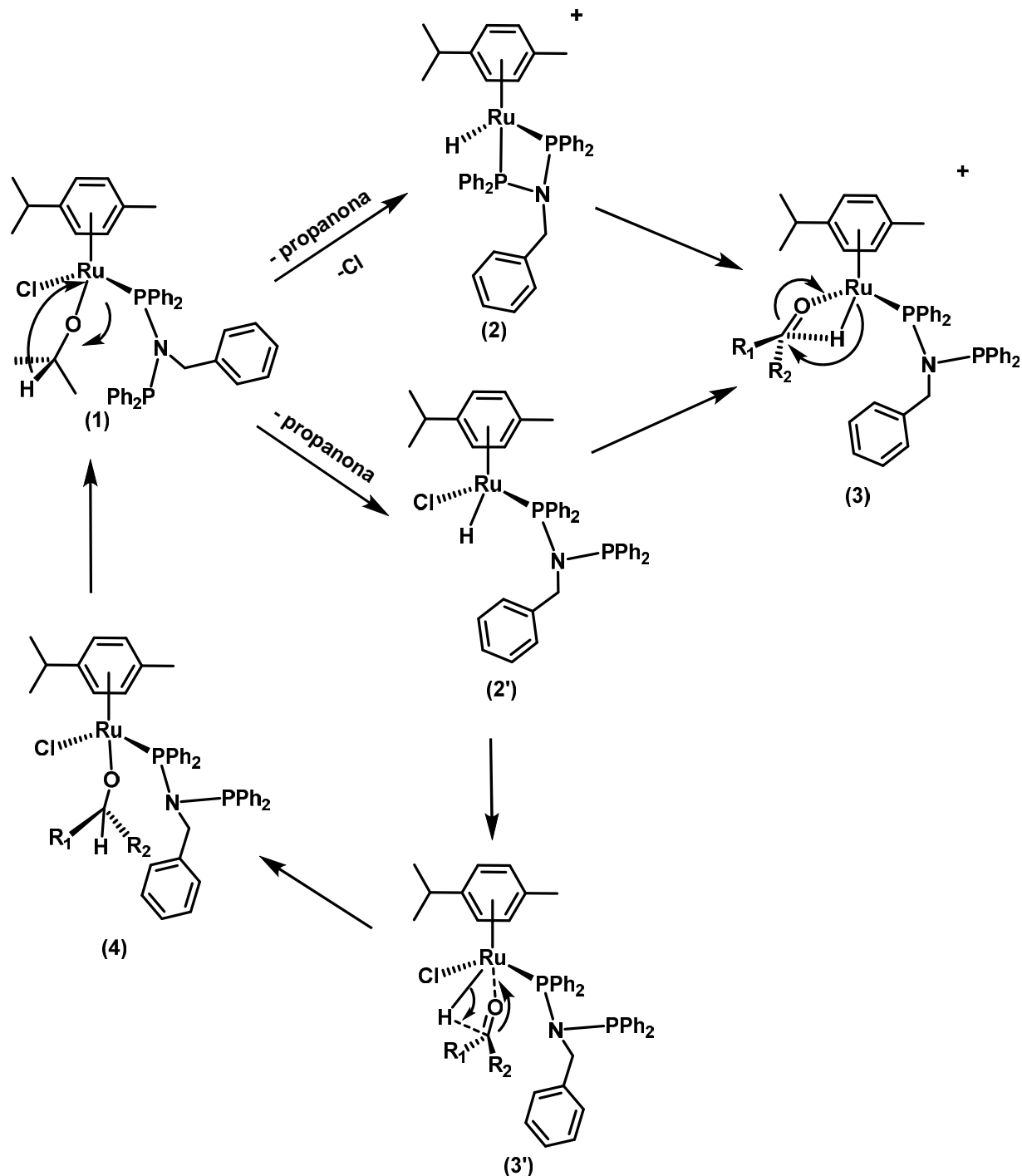


Figura 61 - Representação dos possíveis mecanismos de ação do complexo **1b.BF₄** durante a catálise

6.4.8. Testes de atividade Biológica com os complexos da série 1

Os complexos da série 1 foram testados quanto à sua atividade como metalodroga para o tratamento de duas doenças: câncer (mama e colo de útero) e tuberculose. Como os testes foram realizados utilizando-se DMSO como solvente a reatividade dos complexos $\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})^+$ frente ao DMSO foi testada e o meio reacional foi analisado nos intervalos de 5 minutos, 1 dia, 2 dias, 5 dias e 1 semana. Observou-se a partir da análise de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ que até uma semana nenhuma reação ocorre.

6.4.8.1. Ensaios de Atividade Citotóxica frente às linhagens de células MDA-MB 231 (câncer de mama) e HeLa (câncer de colo de útero)

Os valores de viabilidade celular (HeLa e MDA-MB 231) obtidos nos testes citotóxicos realizados *in vitro* com os complexos da série 1, podem ser observados a partir dos gráficos representados nas Figura 62 e Figura 63. Os dados mostram o potencial citotóxico dos complexos $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P})]^+$ sintetizados neste trabalho, visto que os mesmos apresentam uma atividade muito maior que a da droga de referência (cisplatina) e que o precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$.

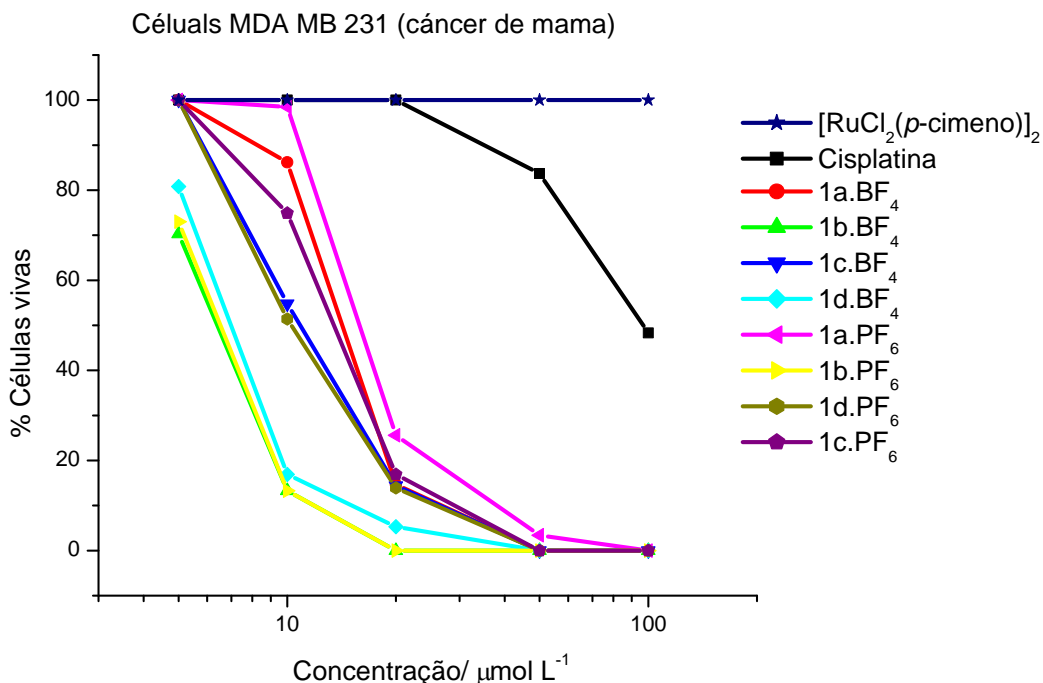


Figura 62 – Gráfico de viabilidade celular das células MDA MB 231 em ensaios citotóxicos com os complexos da série 1 em concentrações de 10, 20, 50 e 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.

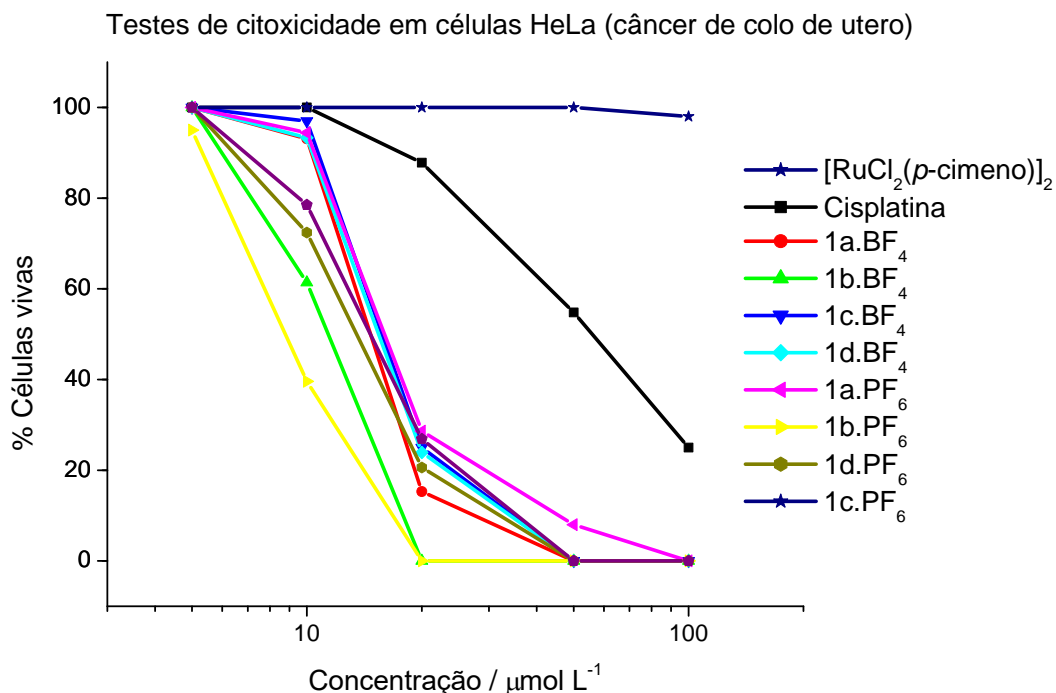


Figura 63 – Gráfico de viabilidade celular das células HeLa em ensaios citotóxicos com os complexos da série 1 em concentrações de 10, 20, 50 e 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.

A partir dos gráficos dos testes de citotoxicidade (Figura 62 Figura 63) foram obtidos os valores de IC_{50} para cada composto, descritos na Tabela 8.

Tabela 8 - Valores de IC_{50} ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) obtidos para os complexos deste trabalho.

Complexo	IC_{50} - mol.L^{-1} (Células HeLa – Câncer de colo de útero)	IC_{50} - mol.L^{-1} (Células MDA-MB 231 – Câncer de mama).
$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$	>> 100	>>100
Cisplatina	55,79	96,35
1a.BF ₄	14,64	14,16
1a.PF ₆	15,94	15,8
1b.BF ₄	11,38	6,36
1b.PF ₆	8,79	6,54
1c.BF ₄	15,71	10,83
1c.PF ₆	14,64	13,43
1d.BF ₄	15,40	6,98
1d.PF ₆	13,46	10,23

Os valores de IC_{50} obtidos para os complexos deste trabalho são muito inferiores aos observados para droga de referência, sendo o complexo **1b** (independente do contra-íon) o mais ativo para as duas linhagens de células testadas.

Na Figura 64 estão representadas as estruturas de alguns complexos contendo a unidade “Ru- ($\eta^6\text{-p-cimeno}$)” descritos na literatura e os valores de IC_{50} obtidos para cada

um deles frente às respectivas linhagens de células testadas (HeLa ou MDA-MB 231), a fim de comparar com o complexo mais ativo sintetizado neste trabalho (**1b.PF₆**).

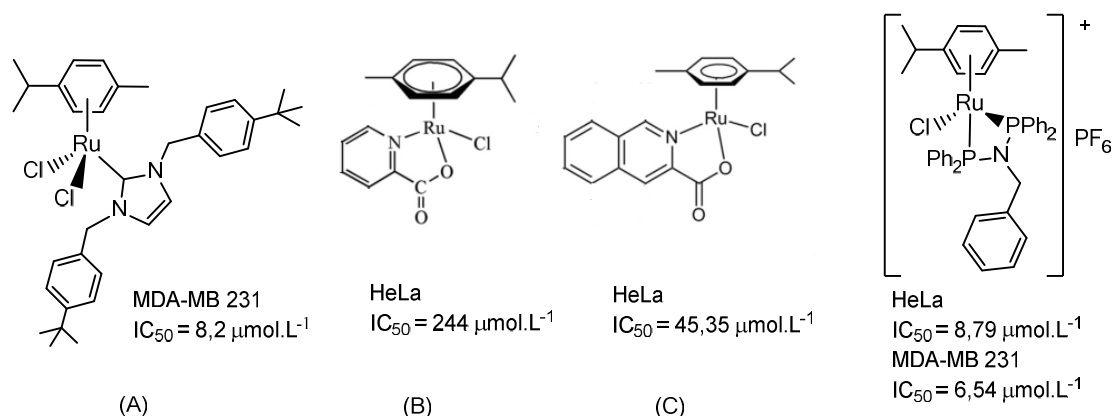


Figura 64 - Representação estrutural do complexo **1b.PF₆** e outras espécies “Ru-cimeno” com potencial citotóxico frente às linhagens de célula MDA-MB 231 ou HeLa. [116-118]

Se fizermos uma análise dos valores de IC₅₀ obtidos para os complexos representados na Figura 64 é possível afirmar que não somente o complexo **1b.PF₆**, bem como todos os outros testados neste trabalho, apresentam uma atividade superior à dos complexos **B** e **C** frente às células HeLa [117-118]. Já para as células MDA-MB 231, as atividades entre os complexos **A** e **1b.PF₆** são muito próximas [116-118] e ficam muito abaixo do valor obtido para a cisplatina, indicando o grande potencial citotóxico. Fica um pouco difícil tentar fazer uma relação entre a estrutura e a atividade desses compostos relatados na Figura 64, visto que, apesar de todos eles conterem a unidade “Ru-cimeno” em sua estrutura, o ligante L difere bastante nos quatro compostos (exceto no caso do par B e C em que a única diferença é a presença ou não de um anel benzênico). Deste modo, cada um deles pode atuar através de mecanismos distintos dentro do organismo (intercalação com DNA, interação com biomoléculas, dentre outros).

Até a presente data não foi possível encontrar na literatura trabalhos descrevendo a atividade citotóxica (frente as linhagens de célula testadas no presente trabalho) de compostos de rutênio contendo tanto o ligante cimeno quanto bifosfina em sua estrutura. Na Tabela 9, estão descritos os valores de IC₅₀ para complexos de fórmula geral [*cis*-RuCl₂(NO)(dppp)(L)]PF₆; onde, dppp = 1,3-bis(difenilfosfino)propano e L = piridina (py), 4-metilpiridina (4-Mepy) e 4-fenilpiridina (4-Phpy) frente à linhagem de células MDA-MB-231 (câncer de mama) a fim de demonstrar o potencial citotóxico promissor de algumas espécies contendo bifosfinas e comparar com os valores de IC₅₀ obtidos para o complexo **1b.BF₄** e o complexo [RuCl₂(η⁶-*p*-cimeno)(NHC)] representado na Figura 64.

Tabela 9 - Valores de IC₅₀ obtidos para complexos *cis*-[RuCl₂(NO)(dppp)(L)]PF₆ e *fac*-[RuCl₃(NO)(dppp)(dppf)] [119].

Complexo	IC ₅₀ (~mol.L ⁻¹) MDA-MB 231
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (NO)(dppp)(py)]PF ₆	19,0 ± 3,0
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (NO)(dppp)(4-Mepy)]PF ₆	7,4 ± 3,7
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (NO)(dppp)(4-Phpy)]PF ₆	7,1 ± 1,2
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (NO)(dppp)(dmsO)]PF ₆	12,1 ± 1,4
<i>fac</i> -[RuCl ₃ (NO)(dppp)(dppf)]	10,0 ± 3,0
[RuCl ₂ (γ^6 - <i>p</i> -cimeno)(NHC)]	8,2
1b.BF ₄	6,54

6.4.8.2. Atividade Anti Mycobacterium Tuberculosis

Os complexos da série 1 também foram submetidos a ensaios *in vitro* para verificar a atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Os valores de CIM (concentração mínima inibitória) estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10 - Valores de CIM90 para os complexos da série 1.

Complexo	Solvente	CIM90 (~g/mL)	CIM90 (~mol/L)
[RuCl ₂ (γ^6 - <i>p</i> -cimeno)] ₂	DMSO	>25	-----
1a.PF ₆	DMSO	12,5 ± 0,9	14,0 ± 1,0
1b.PF ₆	DMSO	3,6 ± 0,3	4,0 ± 0,3
1a.BF ₄	DMSO	3,6 ± 0,8	4,3 ± 0,9
1b.BF ₄	DMSO	3,6 ± 0,5	4,3 ± 0,6
1d.BF ₄	DMSO	>25	-----
1c.BF ₄	DMSO	>25	-----
1d.PF ₆	DMSO	>25	-----
1c.PF ₆	DMSO	>25	-----
$\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{Ph}}\text{-P}$	DCM	>25	-----
$\text{P-N}^{\text{CH}_2\text{py}}\text{-P}$	DCM	>25	-----
$\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-P}$	DCM	>25	-----
$\text{P-N}^{\text{p-tol}}\text{-P}$	DCM	>25	-----

Através dos valores de CIM90 é possível observar que nem o complexo precursor e nem os ligantes na sua forma livre apresentam uma atividade significativa contra o MT. Dentre os complexos catiônicos, os únicos que se demonstraram promissores nos testes preliminares foram os complexos **1a** e **1b** com os dois contra íons testados. Os valores obtidos para o complexo **1b**, independente do contra íon, e para **1a.BF₄** são superiores ao do etambutol (CIM = 5,62 μ M), droga de primeira linha no tratamento da tuberculose.

Quando comparados com outros complexos de rutênio com ligantes fosfínicos descritos na literatura, os complexos **1b** e **1a.BF₄** apresentam atividades levemente superiores às descritas para o complexo neutro *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)] (CIM = 5,1 μ M) e para o complexo catiônico [Ru(6-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆ (6-OHnic = ácido 6-hidroxinicotínico) (CIM = 6,4 μ M). Outros exemplos são os complexos catiônicos de rutênio com fórmula [Ru(2-OHnic)(dppb)(bipy)]PF₆ (2-OHnic = ácido 2-hidroxinicotínico) e [Ru(3-OHpic)(dppb)(bipy)]PF₆ (3-OHpic = ácido 3-hidroxipicolínico), que apresentam valores de CIM = 0,4 e 3,2 μ M, respectivamente. [78]

Para que um composto venha a se tornar um fármaco comercial é necessário que o mesmo apresente não somente uma atividade contra as células bacterianas, mas também não seja tóxico frente às células saudáveis. Baseado nisso, foram realizados ensaios citotóxicos em células do tecido pulmonar sadias a fim de avaliar a seletividade dos complexos testados.

Nesta etapa, somente os complexos que apresentaram valores de CIM mais promissores (**1a** e **1b**) foram testados. Os gráficos de barras abaixo representados demonstram a variação da viabilidade de células (eixo y) pela concentração de complexo utilizada (eixo x) (Figura 65).

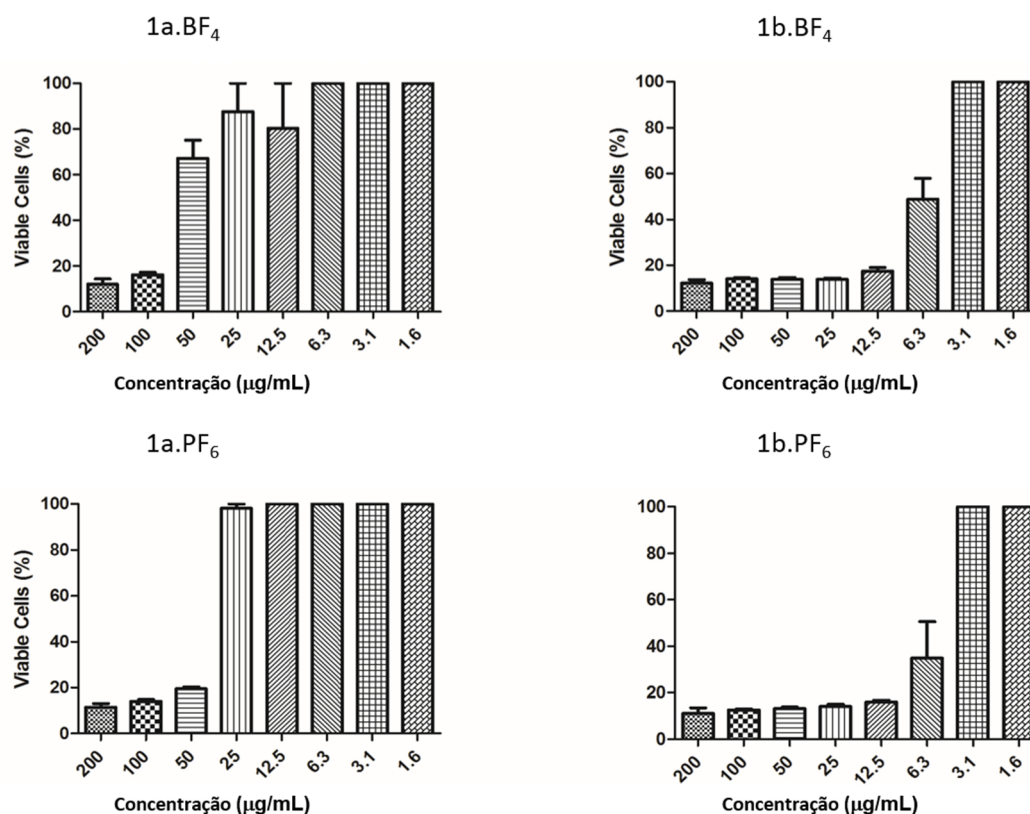


Figura 65 - Representação através dos gráficos de barras da viabilidade celular pela concentração de complexo.

A partir dos dados dos gráficos acima é possível obter os valores de IC₅₀ (quantidade de droga necessária para inibir o crescimento de 50% das células) dos complexos testados, conforme descrito na Tabela 11.

Tabela 11 - Valores de IC₅₀ frente às células de pulmonares saudáveis e índice de seletividade para os complexos da série 1.

Complexo	IC ₅₀ (µg ml ⁻¹)	IC ₅₀ (µmol/L)	IS (IC ₅₀ /CIM)
1a.BF ₄	58	69	16
1b.BF ₄	7	8,4	1,95
1a.PF ₆	38	42	3,0
1b.PF ₆	5	5,6	1,4

Nota-se que o valor de IC₅₀ é, em todos os casos, maior do que o valor de CIM90. Entretanto, se considerarmos a utilização do complexo **1b.BF₄** e **1b.PF₆** nas concentrações mínima inibitória (CIM90) o mesmo já estará afetando as células saudáveis enquanto o complexo **1a**, nas mesmas condições de utilização, não mataria as células saudáveis,

demonstrando-se assim um composto mais seletivo. Resumindo, dentre os quatro complexos promissores, pode-se destacar o complexo **1a.BF₄** que é capaz de inibir o crescimento da bactéria em baixa concentração (4,3 $\mu\text{mol/L}$) ao mesmo tempo que apresenta o maior valor de IC_{50} (69 $\mu\text{mol/L}$) frente às células saudáveis resultando no melhor índice de seletividade ($\text{IC}_{50}/\text{CIM}$). O valor de IS obtido para o complexo **1a.BF₄** está dentro da faixa descrita por Orme *et al* [120] que diz que compostos candidatos para atuarem como possíveis fármacos devem apresentar IS igual ou superior a 10 e CIM inferior a 6,25 $\mu\text{g/mL}$ (ou o equivalente em mol).

6.5. Ligantes P-N^R-py

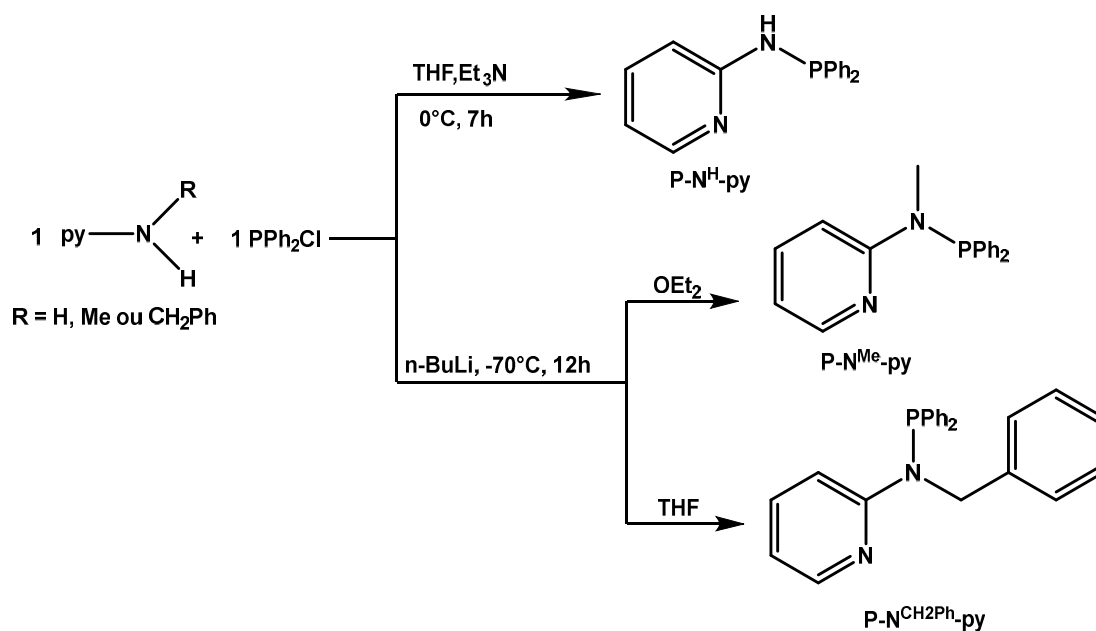
Os ligantes e complexos da série 2 foram preparados, em um primeiro momento, a fim de se avaliar o potencial catalítico dessas espécies em analogia com o catalisador de Grotjahn [24] (Figura 10), ou em inúmeros outros catalisadores que apresentam ligantes híbridos com característica hemilábil [121-122]. Entretanto, essa etapa do trabalho ainda está em fase inicial e portanto, nesse capítulo, serão discutidos somente a síntese e caracterização dos complexos obtidos.

6.5.1. Síntese dos ligantes P-N^R-py

Os ligantes dessa série foram sintetizados utilizando rotas previamente descritas na literatura. Entretanto, vale ressaltar que o ligante **P-N^{CH₂Ph}-py** é inédito e os dados de caracterização estão sendo descritos pela primeira vez neste trabalho.

O

Esquema 7 representa a rota sintética utilizada para obtenção dos ligantes do tipo P-N^R-py.

Esquema 7 - Rota sintética para obtenção dos ligantes P-N^R-py.

A síntese do complexo **P-N^H-py** foi feita utilizando NEt₃ como base enquanto para os outros dois ligantes (**P-N^{Me}-py** e **P-N^{CH₂Ph}-py**) utilizou-se *n*-BuLi. Essa diferença na reatividade se deve a maior acidez da 2-aminometil piridina frente as outras duas aminas utilizadas. A rota utilizada para sintetizar o ligante **P-N^{CH₂Ph}-py**, composto inédito, foi baseada na síntese do seu análogo contendo R = Me entretanto o material de partida (2-aminobenzil piridina) demonstrou-se insolúvel em éter etílico, por este motivo utilizou-se THF como solvente.

6.5.2. RMN de ³¹P {¹H} e ¹H

Nos espectros de RMN de ³¹P {¹H} para os ligantes P-N^R-py (Figura 66), nos quais R=H, CH₃, CH₂Ph, foi observado apenas um simpleto referente ao único átomo de fósforo presente na estrutura. Os deslocamentos químicos para esses complexos aparecem em uma região mais blindada do que o observado para os ligantes P-N^R-P.

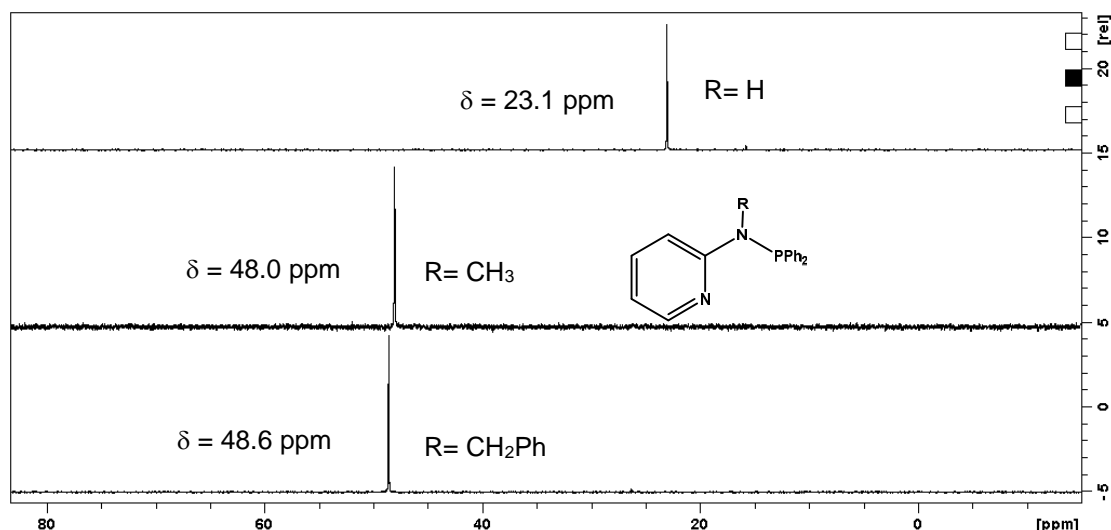


Figura 66 - Espectros de RMN de ^{31}P (^1H) (81 MHz) dos ligantes $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-py}$ obtidos em CH_2Cl_2 .

No espectro de RMN de ^1H para os ligantes $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-py}$ (Figura 67) é possível observar um sinal entre 8,3-8,0 ppm referente ao hidrogênio α da piridina presente em todas as estruturas. Os outros hidrogênios aromáticos, da piridina e das fenilas do grupamento PPh_2 , aparecem entre 7,6-6,6 ppm. Os sinais destacados em cada espectro referem-se aos hidrogênios do grupamento R que diferencia cada ligante: **P-N^H-py** – NH em 5,45 ppm; **P-N^{Me}-py** – NCH_3 em 2,9 ppm; **P-N^{CH₂Ph}-py** – NCH_2Ph em 4,9 ppm.

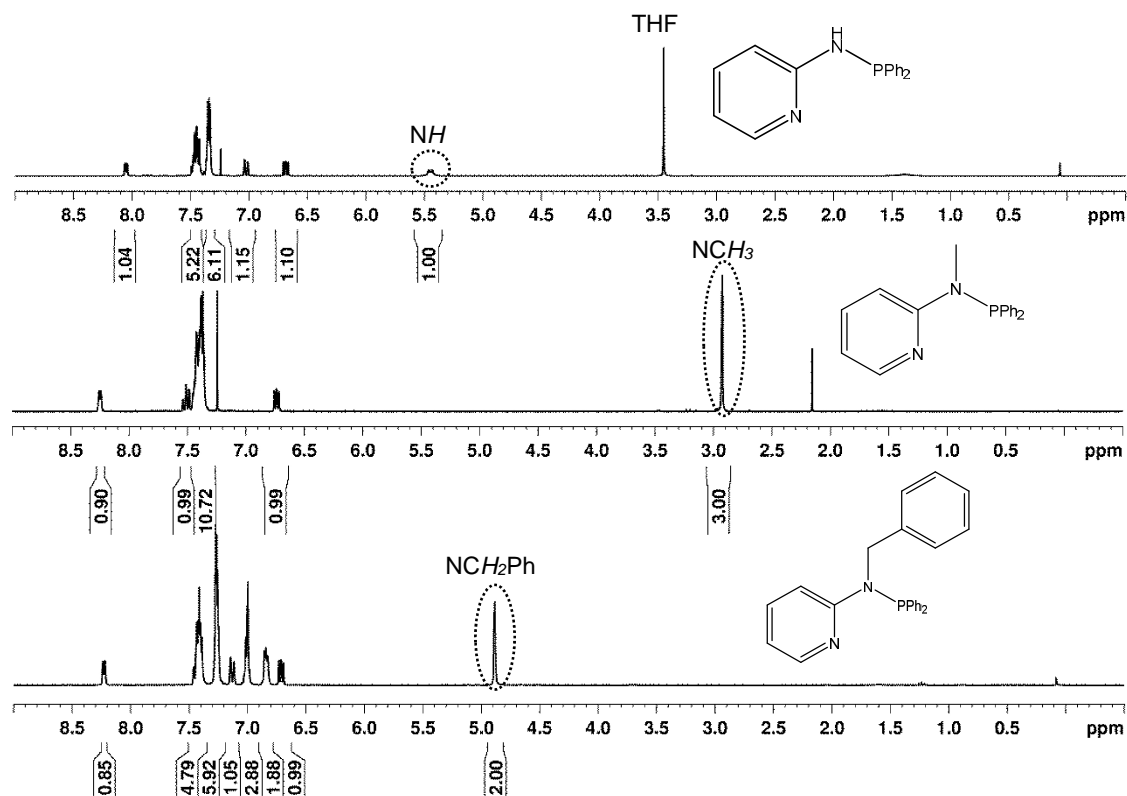
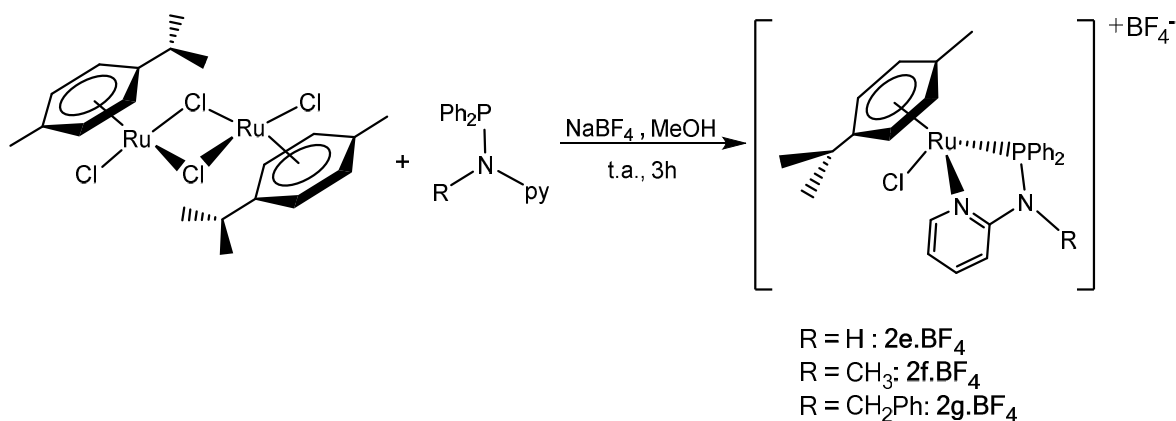


Figura 67 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) dos ligantes $\text{P-N}^{\text{R}}\text{-py}$ obtidos em CDCl_3 .

6.6. Complexos da série 2: $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{R}}\text{-py})]^+$

A rota sintética utilizada para obtenção dos complexos catiônicos da série 2 está representada no Esquema 8:

Esquema 8 - Rota sintética para obtenção dos complexos da série 2 a partir do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$



Os complexos da série 2 foram obtidos a partir da mesma rota utilizada para os complexos da série 1. Neste caso, como o objetivo inicial era aplicação em catálise a reação foi feita utilizando o BF_4^- como contra íon para obtenção de complexos mais solúveis em isopropanol.

6.6.1. RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ e ^1H

Nos espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ dos complexos dessa série (Figura 68), é possível observar um simpleto que refere-se ao único fósforo presente na estrutura. Os sinais aparecem em regiões mais desblindadas do que o observado para o ligante livre, confirmando a coordenação. Além disso, o $\Delta = \delta_{\text{coord.}} - \delta_{\text{livre}}$ é muito maior para os complexos da série 2 do que para os da série 1. Isso pode ser justificado pela contribuição do anel (“ring contribution”) que gera um maior deslocamento do sinal para complexos que formam anel de cinco membros ($\text{P-N}^{\text{R}}\text{-py}$) se comparados com anéis de quatro membros ($\text{P-N}^{\text{R}}\text{-P}$) [123].

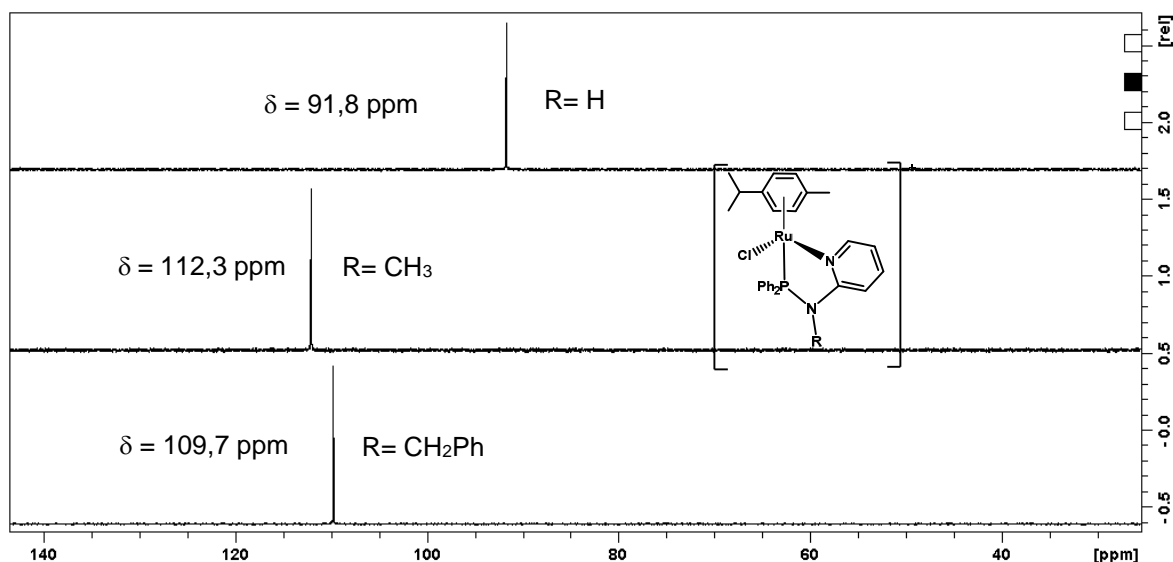


Figura 68 - Espectros de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (81 MHz) dos complexos **2e**.BF₄, **2f**.BF₄ e **2g**.BF₄ obtidos em CH₂Cl₂.

Nos espectros de RMN de ^1H para os complexos da série 2 (Figura 69), observou-se que os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático e do grupamento isopropil presente na estrutura do ligante *p*-cimeno aparecem desdobrados, ao contrário do observado para os complexos da série 1, que apresentam maior simetria. Vale ressaltar que todas as integrais estão de acordo com o número de hidrogênios presentes em cada estrutura. Além disso, em destaque nos espectros, aparecem os sinais característicos de cada complexo.

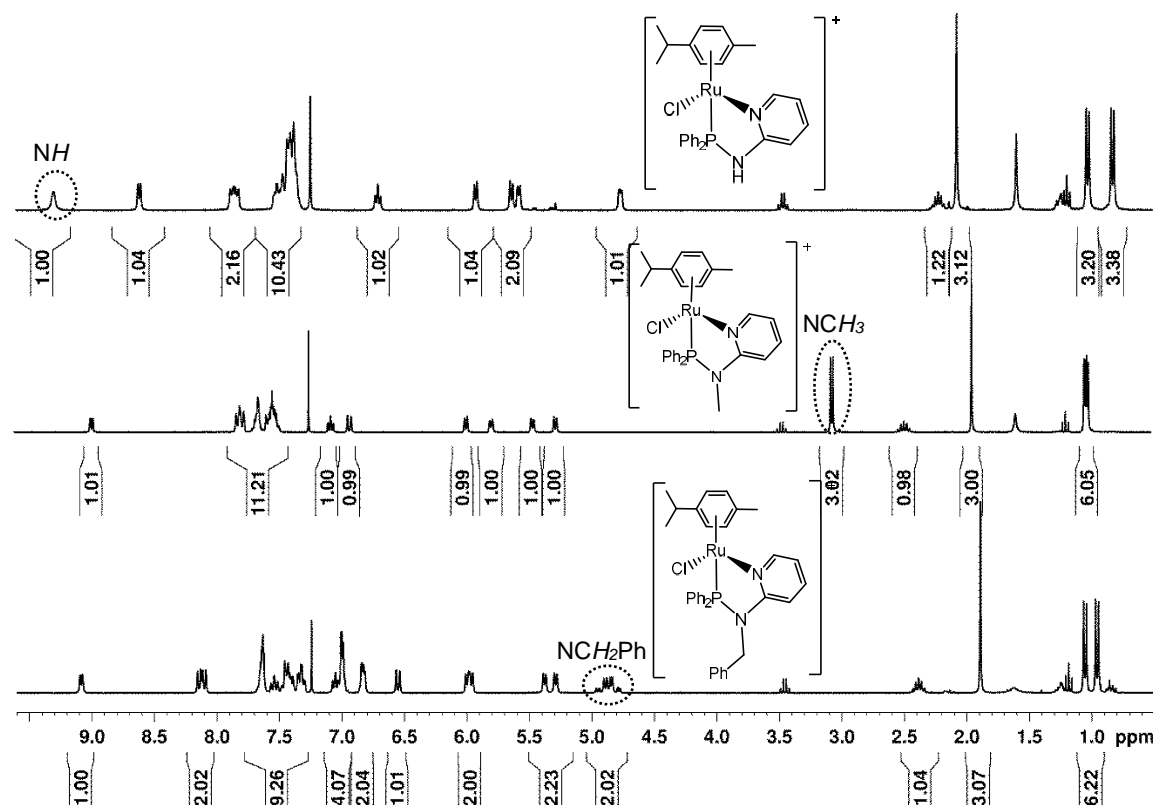


Figura 69 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) dos complexos **2e**. BF_4 , **2f**. BF_4 e **2g**. BF_4 em CDCl_3 .

6.6.2. Condutividade molar

Para os complexos da série 2 também foram realizados experimentos de condutividade molar. Desta forma, foram preparadas soluções dos complexos, cuja concentração foi de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em CH_2Cl_2 previamente desaerado, a 25°C . Os valores obtidos para a condutividade estão de acordo com os estudos realizados por Geary [105], que descreve que a faixa aceita para eletrólitos 1:1 em CH_2Cl_2 à 25°C é de $12 - 77 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$, sendo possível confirmar a natureza catiônica dos complexos. Complexo/ $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$: **2e**. BF_4 /11,24; **2f**. BF_4 /31,69; **2g**. BF_4 /33,26.

6.6.3. Espectro de Massas de alta resolução – HR-MAS

Análises de espectrometria de massas foram feitas com o intuito de avaliar se as formulações propostas para os complexos estavam corretas. O valor de m/z do pico referente ao íon molecular observado no *full scan* corresponde à massa de cada um dos complexos (sem o contra-íon). Complexo: m/z – **2e**. BF_4 : 549,0798; **2f**. BF_4 : 563,0946; **2g**. BF_4 : 639,1270. Além dos picos referentes ao íon molecular, também foram observados (assim como para os complexos da série 1) picos que se referem à perda de cloreto [$\text{M} -$

$\text{Cl}]^+$, perda de cimeno $[\text{M} - \text{cimeno}]^+$, perda de cimeno mais cloreto $[\text{M} - \text{Cl} - \text{cimeno}]^+$ (Figura 70).

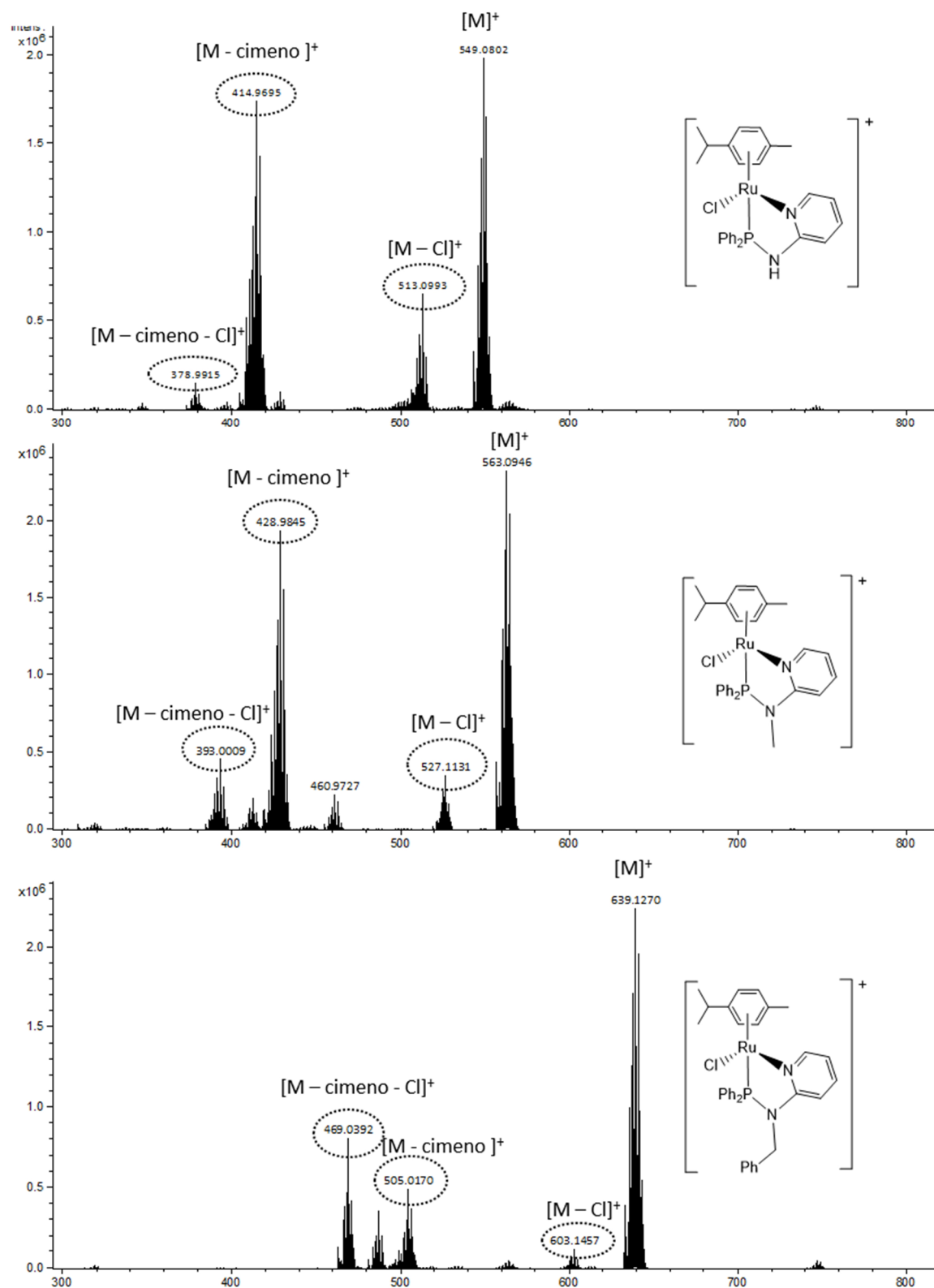


Figura 70 - Espectros de HR-MAS mostrando o pico referente ao íon molecular para os complexos da série 2.

Todos os valores de m/z (experimentais e calculados) para os fragmentos observados no espectro de massas (*full scan*) bem como a representação das espécies formadas estão descritas no Esquema 9.

Esquema 9 - Representação da fragmentação e valores de m/z para cada um dos complexos da série 2.

Complexo	$[M]^+$ (exp/calc)	$[M - Cl]^+$ (exp/calc)	$[M - \text{cimeno}]^+$ (exp/calc)	$[M - Cl - \text{cimeno}]^+$ (exp/calc)
1a.PF ₆	549,0802/549,0800	513,0993/514,1112	414,9695/414,9705	378,9915/380,0016
1b.PF ₆	563,0946/563,0951	527,1131/528,1263	428,9845/428,9856	393,0009/394,0167
1c.PF ₆	639,1270/639,1264	603,1467/603,1576	505,0170/505,0169	469,0392/470,0491

6.6.4. Reatividade do ligante P-N^H-py

Para comprovar a presença do hidrogênio do grupamento NH na estrutura do complexo **2e.BF₄** foi realizado um experimento de troca H/D adicionando uma pequena quantidade de D₂O no tubo de ressonância em que foi realizada a análise. Os espectros referentes ao complexo com e sem a presença de D₂O estão representados na Figura 71.

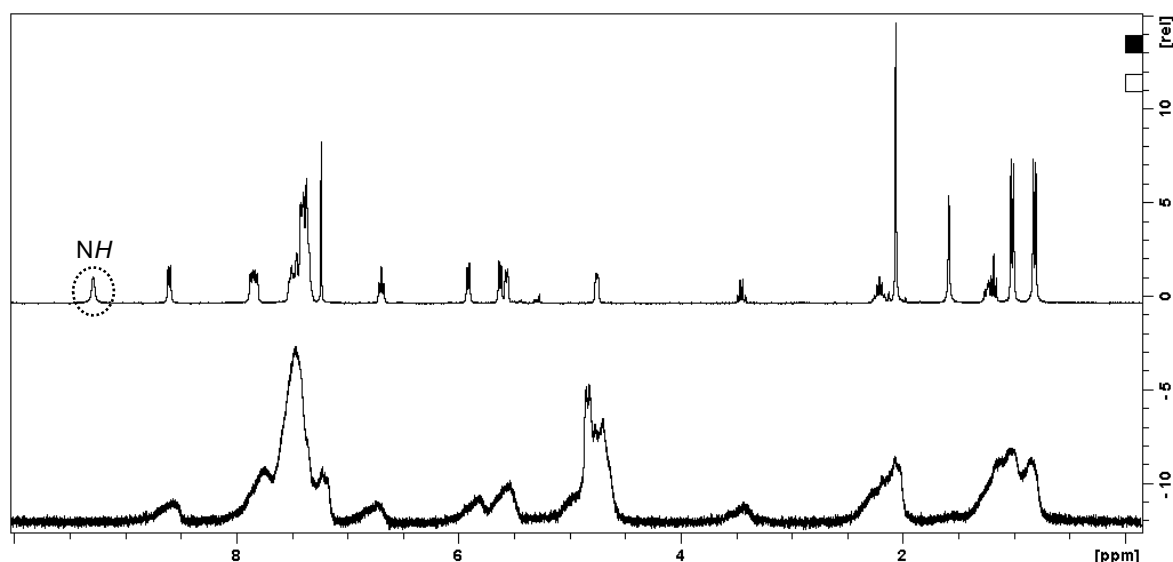
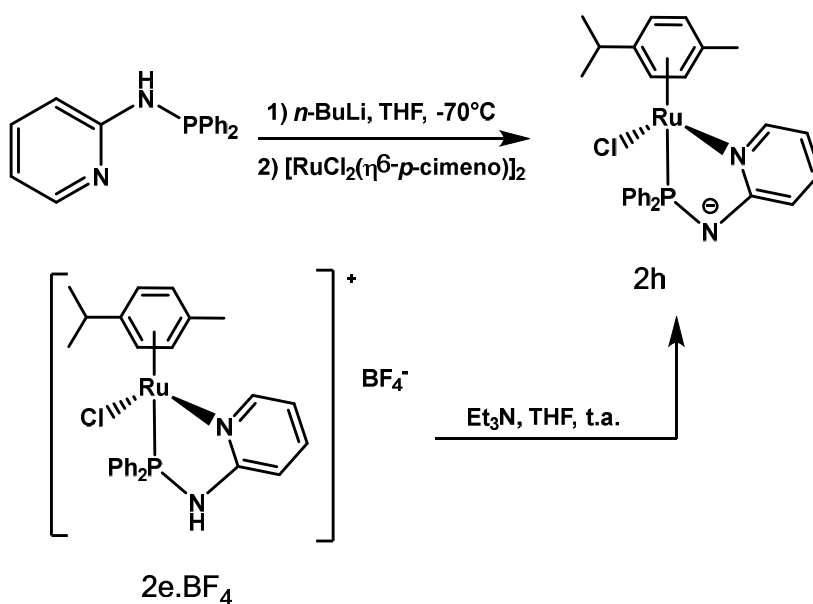


Figura 71 - Espectros de RMN de ¹H (300 MHz) em CDCl₃ do complexo **2e.BF₄** na ausência (superior) e presença de D₂O (inferior).

Conforme esperado, a adição de D₂O à solução do complexo em CH₂Cl₂ levou a um alargamento dos sinais. Entretanto, o interessante nesse ponto é notar que todos os sinais, apesar de alargados, continuam aparecendo no espectro inferior, exceto o sinal mais deslocado referente ao hidrogênio do grupamento NH. Como esse hidrogênio é muito ácido a troca com deutério é favorecida e o sinal desaparece do espectro.

A partir da desprotonação do ligante **P-N^H-py** (tanto na sua forma livre quanto já coordenado) foi obtido um complexo neutro, denominado de **2h**. As duas rotas utilizadas para sintetizar esse composto estão descritas no Esquema 10:

Esquema 10 - Representação das rotas utilizadas para obtenção do complexo neutro 2h.



No espectro de RMN de ¹H desse complexo (Figura 72) observa-se um perfil semelhante ao obtido para o complexo **2e.BF₄**, entretanto não há nenhum sinal em deslocamento químico superior a 9 ppm, o que comprova a formação de um complexo neutro com o ligante **P-N^H-py** desprotonado.

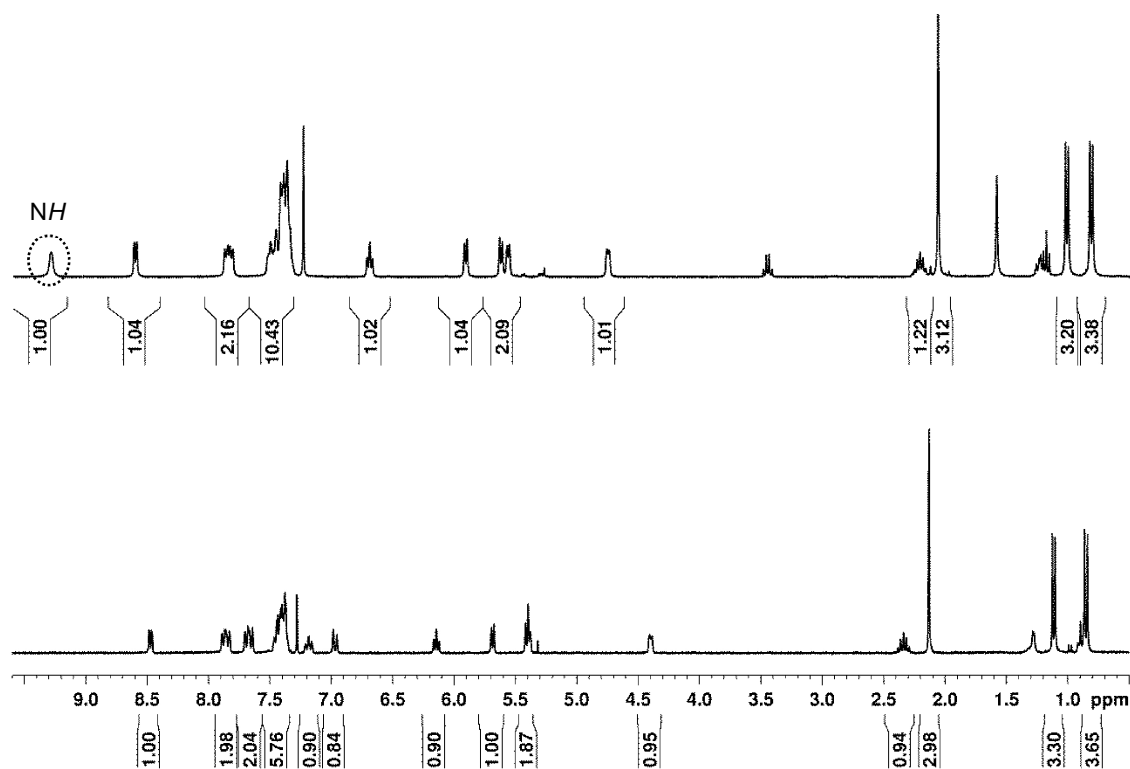


Figura 72 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) dos complexos **2e.BF₄** e **2h** em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ para o complexo **2h** apresenta um simpleto com deslocamento químico em 95,6 ppm. Um pouco mais deslocado do que o sinal observado para o complexo **2e.BF₄** que aparece em 91,8 ppm.

6.6.5. Difração de raios-X para os complexos **2e.BF₄** e **2f.BF₄**

Para os complexos **2e.BF₄** e **2f.BF₄** foram obtidos mono-cristais através da lenta evaporação de uma solução do complexo em CH_2Cl_2 e hexano. Os cristais foram analisados por difração de raios-X e a estrutura resolvida por esta técnica está representada na Figura 73:

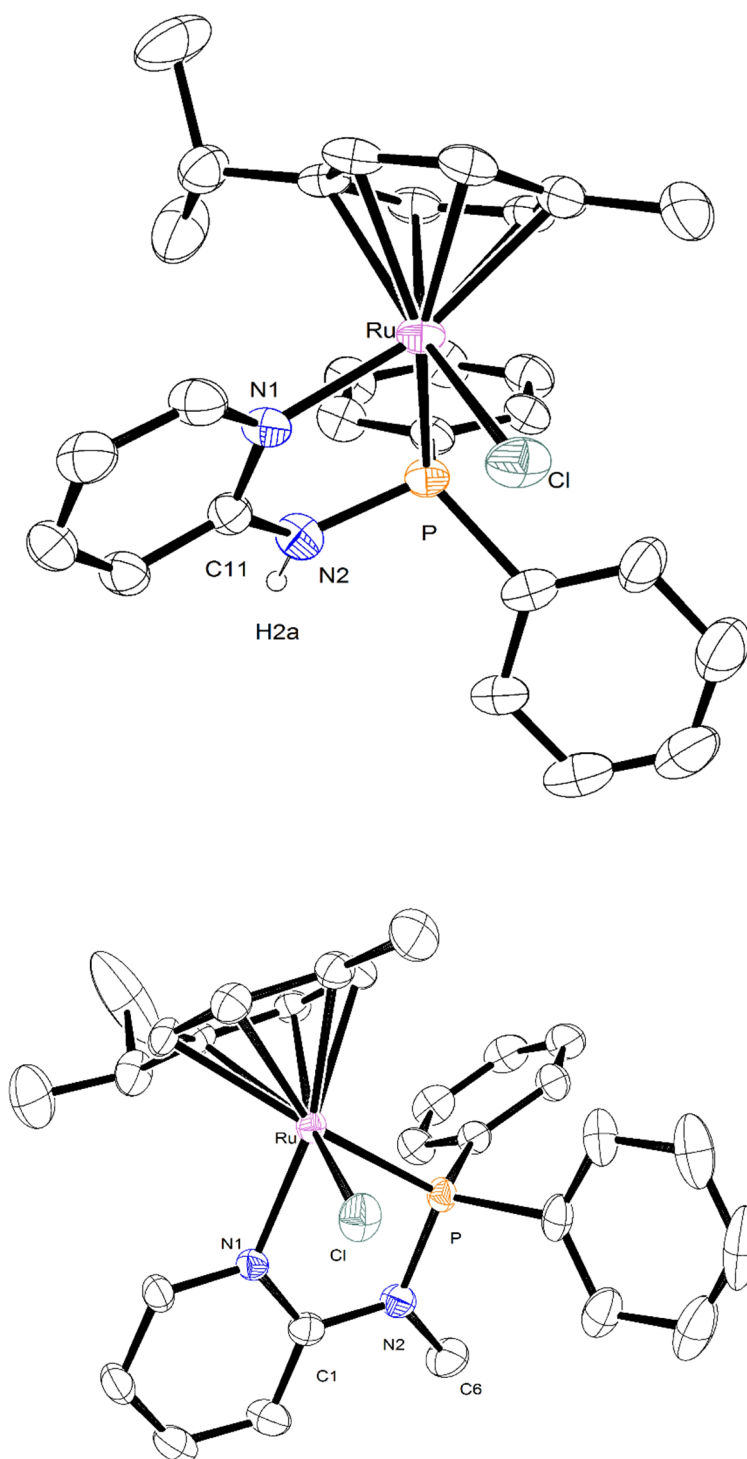


Figura 73 - Representação ORTEP das estruturas obtidas por difração de raios-X para os complexos **2e.BF₄** e **2f.BF₄** (elipsóides com 30% de probabilidade). Hidrogênios e contra-íon foram omitidos para melhor visualização.

As estruturas representadas na Figura 73 confirmam a formação de espécies catiônicas contendo o ligante **P-N^R-py** coordenando na forma bidentada pelos átomos de nitrogênio e fósforo formando um anel quelato de cinco membros com o centro metálico. A geometria do complexo é “*piano stool*”, conforme esperado para espécies contendo o

ligante *p*-cimeno. Na Tabela 12, estão descritos os principais valores de distâncias e ângulos de ligação para os complexos **2e.BF₄** e **2f.BF₄**.

Tabela 12 - Principais valores de distância e ângulo de ligação para os complexos **2e.BF₄** e **2f.BF₄**

		2e.BF₄		2f.BF₄	
Distância de Ligação (Å)	Ru-(N1)	2,093(4)	Ru-(N1)	2,097(3)	
	Ru-P	2,2809(14)	Ru-P	2,2682(9)	
	Ru-Cl	2,3776(15)	Ru-Cl	2,3911(10)	
	P-(N2)	1,679(5)	P-(N2)	1,695(3)	
Ângulo de Ligação (°)	P-Ru-(N1)	80,18(13)	P-Ru-(N1)	76,64(9)	
	Ru-P-(N2)	100,62(17)	Ru-P-(N2)	103,62(11)	
	Ru-(N1)-(C11)	120,9(4)	Ru-(N1)-(C1)	121,9(2)	
	P-(N2)-(C11)	120,7(4)	P-(N2)-(C1)	117,5(2)	
	H _{2a} – (N2)-(C11)	119,6	(C6) –(N2)–(C1)	118,9(3)	
	H _{2a} – (N2)-(P)	119,6	P-(N2) –(C6)	123,4(3)	

Assim como observado para os complexos da série 1, a média dos ângulos envolvendo o N2 para os complexos **2e.BF₄** e **2f.BF₄** também ficam próximos de 120° o que indica uma hibridização sp² do nitrogênio da amina e uma ligação P-N com um caráter parcial de dupla ligação, visto que a distância P-(N2) é igual a 1,679(5) (em média ligação simples P-N = 1,77) [97]. Além disso, os valores de ângulos formados pelos átomos N(1)-Ru-P estão de acordo com os valores observados para anéis quelato de cinco membros (~80°). O valor de distância Ru-P para o complexo **2e.BF₄** é 0,015 maior do que a distância Ru-P para o complexo **2f.BF₄**. Essa diferença está de acordo com os valores de deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ³¹P {¹H} para os dois complexos, que seguem a relação inversa: quanto maior a distância de ligação, menor o valor do deslocamento químico do átomo de fósforo.

7. CONCLUSÕES

Os ligantes P-N-P e P-N-py foram sintetizados com sucesso e em alto grau de pureza, sendo o ligante **P-N^{CH₂Ph}-py** inédito.

A reatividade dos ligantes P-N^R-P com os precursores [RuCl₂(PPh₃)₃] e [RuCl₂(CO)(dmf)(PPh₃)₂] foi acompanhada através de análises de RMN de ³¹P {¹H} e esse estudo auxiliou o entendimento dos possíveis modos de coordenação do ligante **P-N^{CH₂py}-P**. Não foi observado o ligante **P-N^{CH₂py}-P** coordenado nas formas tri e monodentada em nenhuma das espécies formadas e o ligante **P-N^{CH₂Ph}-P** só aparece na forma bidentada. Através dos dados de RMN de ³¹P {¹H} foi possível propor a estruturas das espécies formadas. No caso dos complexos *trans*-[RuCl₂(P-N^{CH₂Ph}-P)₂] e *cis*-[RuCl₂(CO)(PPh₃)(P-P^{py})] a confirmação da proposta estrutural foi obtida através da difração de raios-X.

A utilização do precursor [RuCl₂(η⁶-*p*-cimeno)]₂ serviu como estratégia para reduzir o número de isômeros formados, visto que esse precursor apresenta um ligante areno que “bloqueia” uma face do pseudo octaedro, deixando livre apenas três pontos de coordenação.

Os complexos com fórmula geral [RuCl(η⁶-*p*-cimeno)(P-N-P)]⁺ são todos inéditos e foram obtidos com bons rendimentos (acima de 80%). Para essa série de complexos, todos os ligantes P-N-P coordenam-se na forma bidentada pelos dois átomos de fósforo e os produtos são estáveis no estado sólido. Quatro complexos dessa série (**1a.PF₆**, **1b.BF₄**, **1c.BF₄** e **1d.PF₆**) tiveram suas estruturas resolvidas por difração de raios-X, confirmando as propostas estruturais feitas com base no RMN de ³¹P {¹H} e ¹H. As análises de condutividade molar confirmam a presença de carga nos complexos dessa série e as análises de espectrometria de massas confirmam a formulação proposta para os todos os complexos.

Os complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄** não apresentaram uma atividade catalítica promissora em reações de redução de cetonas. A diferença no desempenho dos complexos **1a.BF₄** e **1b.BF₄** nos testes catalíticos pode indicar um possível efeito bifuncional proveniente do nitrogênio do anel piridínico durante a catálise, entretanto não há nenhuma outra evidência experimental que suporte essa proposta até o momento. A baixa atividade catalítica do complexo **1a.BF₄** pode ser atribuída à alta estabilidade do complexo, que pode dificultar a formação da espécie ativa (Ru-H). Além disso, o fato de que o nitrogênio da amina assume um caráter sp² e as ligações que envolvem este átomo são coplanares dificulta a aproximação do nitrogênio do anel piridínico da ligação Ru-H, que se faz necessária considerando um mecanismo bifuncional.

Os complexos da série 1 apresentaram atividade citotóxica frente à duas linhagens de células cancerígenas: HeLa e MDA-MB 231 em ensaios realizados *in vitro*. A atividade

cancerígena dessa classe de complexos parece muito promissora, pois todos os complexos apresentam IC_{50} inferior ao da droga de referência (cisplatina) e o precursor também não demonstra atividade significativa, indicando que os ligantes fosfínicos podem estar desempenhando um papel importante no mecanismo de ação desses complexos. O complexo **1b** (independente do contra íon) é o mais ativo frente às duas linhagens de células testadas e os valores de IC_{50} obtidos para este complexo são menores do que o relatado para outros complexos Ru-areno descritos na literatura. Os complexos **1a.BF₄** e **1b** (independente do contra íon) também se mostraram muito promissores como agentes anti tuberculose, com valores de CIM90 melhores do que o do etambutol (droga de primeira linha para o tratamento da tuberculose). Ao avaliar os valores de IC_{50} dos complexos nos ensaios *in vitro* utilizando células saudáveis, observa-se que o complexo **1a.BF₄** é o mais seletivo, com maiores valores de SI.

Os complexos da série $[RuCl(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(P\text{-}N\text{-py})]^+$ foram isolados e caracterizados por RMN de ^{31}P $\{^1H\}$ e 1H e as estruturas dos complexos **2e.BF₄** e **2f.BF₄** foram resolvidas por difração de raios-X. As análises de condutividade molar confirmam a presença de carga nesses complexos. A reatividade do ligante $P\text{-}N^H\text{-py}$ em meio básico levou à formação de um complexo neutro $[RuCl(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(P\text{-}N\text{-py})]$ e a formação dessa espécie foi comprovada através de análises de RMN de ^{31}P $\{^1H\}$ e 1H . Esse complexo neutro e com um par de elétrons adicional deslocalizado pode apresentar uma participação interessante em catálise devido a possibilidade de ativação de H_2 , através da protonação do nitrogênio amínico e formação da ligação Ru-H.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Pretende-se nas próximas etapas do trabalho sintetizar outro ligante P-N-P derivado da 2-(2-Piridil)etilamina e gerar o correspondente complexo catiônico para avaliar a atividade catalítica frente a reações de redução de cetonas e comparar com os resultados obtidos para os compostos descritos até o momento neste trabalho. Esse novo ligante pode ser interessante, pois a presença de uma cadeia maior entre o átomo de nitrogênio e o grupamento piridínico pode facilitar a aproximação entre o nitrogênio da piridina e a ligação Ru-H.

Tentar provar a participação do ligante **P-N^{CH₂py}-P** no ciclo catalítico: isolar a espécie contendo o hidreto coordenado e ver se essa espécie se forma mesmo sem adição de base. Realizar testes catalíticos com menor proporção de base para ver se o decréscimo na conversão é proporcional em todos os complexos ou se para o complexo **1a.BF₄** o decréscimo é menor. Tentar observar o complexo **1a.BF₄** com o nitrogênio da piridina protonado (preparar uma amostra do complexo **1a.BF₄** com hidrogênio molecular em benzeno deuterado – solvente sem fonte de próton – em um tubo de ressonância com válvula J-Young e acompanhar por RMN de ¹H à baixa temperatura.

Finalizar a caracterização dos complexos da série 2 (CHN e voltametria cíclica), testar a atividade dos mesmos em reações catalisadas de transferência de hidrogênio e isomerização de olefinas. Verificar se os mesmos apresentam característica hemilábil. Ainda para os complexos da série 2, realizar testes de citotoxicidade frente as linhagens de células HeLa e MDA-MB 231 e como agente anti-tuberculose.

Tentar isolar as espécies catiônicas da série 1 e 2 com cloreto como contra íon afim de verificar se a diferença na solubilidade muda a atividade catalítica e/ou biológica. Tentar acompanhar a velocidade de troca do(s) ligante(s) em meio aquoso e relacionar com o potencial citotóxico.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sabo-Etienne, S.; Grellier, M., Ruthenium: Inorganic & Coordination Chemistry. In *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd: 2006.
2. Chatt, J., Historical Introduction. In *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, Pignolet, L. H., Ed. Springer US: Boston, MA, 1983; pp 1-11.
3. Batista, S. L. Q. e. A. A., Complexos Fosfínicos e suas Aplicações na Medicina *Química Nova* **1996**, 19 (6), 583-687
4. <http://www.platinum.matthey.com/>.(último acesso em 24 de fevereiro de 2016).
5. Watson, D. B., *Ruthenium: Properties, Production and Applications*. Nova Science Pub Incorporated: 2011.
6. Noyori, R., Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, 41 (12), 2008-2022.
7. Grubbs, R. H., Olefin-Metathesis Catalysts for the Preparation of Molecules and Materials (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45 (23), 3760-3765.
8. Eliana Maira Agostini Valle, F. B. d. N., Antonio Gilberto Ferreira e Alzir A. Batista, Marcos Cláudio Rodrigues Monteiro e Sérgio de Paula Machado, Javier Ellena, Eduardo E. Castellano e Eduardo Ribeiro de Azevedo, Sobre um degenerescência acidental nos deslocamentos químicos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ em complexos difosfínicos de rutênio *Química Nova* **2008**, 31 (4), 807-812.
9. Coe, B. J.; Glenwright, S. J., Trans-effects in octahedral transition metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, 203 (1), 5-80.
10. Tolman, C. A., Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. *Chemical Reviews* **1977**, 77 (3), 313-348.
11. Sutton, B. M., Gold compounds for rheumatoid arthritis. *Gold Bulletin* 19 (1), 15-16.
12. Pregosin, P. S., ^{31}P and ^{13}C NMR studies on metal complexes of phosphorus-donors: Recognizing surprises. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, 252 (21-22), 2156-2170.
13. Islam, S. M.; Tuhina, K.; Mubarak, M.; Mondal, P., Hydrogenation of various organic substrates using polystyrene anchored orthometallated ruthenium (II) complex as catalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2009**, 297 (1), 18-25.
14. Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S., Asymmetric hydrogen transfer reactions promoted by homogeneous transition metal catalysts. *Chemical Reviews* **1992**, 92 (5), 1051-1069.

15. CLAPHAM; #160; E., S.; HADZOVIC; Alen; MORRIS; H., R., *Mechanisms of the H[2]-hydrogenation and transfer hydrogenation of polar bonds catalyzed by ruthenium hydride complexes*. Elsevier: Kidlington, ROYAUME-UNI, 2004; Vol. 248, p 37.
16. Slone, C. S.; Weinberger, D. A.; Mirkin, C. A., The Transition Metal Coordination Chemistry of Hemilabile Ligands. In *Progress in Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc.: 2007; pp 233-350.
17. Noyori, R.; Hashiguchi, S., Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalyzed by Chiral Ruthenium Complexes. *Accounts of Chemical Research* **1997**, 30 (2), 97-102.
18. Baratta, W.; Baldino, S.; Calhorda, M. J.; Costa, P. J.; Esposito, G.; Herdtweck, E.; Magnolia, S.; Mealli, C.; Messaoudi, A.; Mason, S. A.; Veiros, L. F., CNN Pincer Ruthenium Catalysts for Hydrogenation and Transfer Hydrogenation of Ketones: Experimental and Computational Studies. *Chemistry – A European Journal* **2014**, 20 (42), 13603-13617.
19. Clapham, S. E.; Iuliis, M. Z.-D.; Mack, K.; Prokopchuk, D. E.; Morris, R. H., Alcohol-assisted base-free hydrogenation of acetophenone catalyzed by $\text{OsH}(\text{NHCMe}_2\text{CMe}_2\text{NH}_2)(\text{PPh}_3)_2$. *Canadian Journal of Chemistry* **2014**, 92 (8), 731-738.
20. O, W. W. N.; Morris, R. H., Ester Hydrogenation Catalyzed by a Ruthenium(II) Complex Bearing an N-Heterocyclic Carbene Tethered with an "NH₂" Group and a DFT Study of the Proposed Bifunctional Mechanism. *ACS Catalysis* **2013**, 3 (1), 32-40.
21. Prokopchuk, D. E.; Collado, A.; Lough, A. J.; Morris, R. H., Structural properties of trans hydrido-hydroxo $\text{M}(\text{H})(\text{OH})(\text{NH}_2\text{CMe}_2\text{CMe}_2\text{NH}_2)(\text{PPh}_3)_2$ (M = Ru, Os) complexes and their proton exchange behaviour with water in solution. *Dalton Transactions* **2013**, 42 (28), 10214-10220.
22. Nieto, I.; Livings, M. S.; Sacci, J. B.; Reuther, L. E.; Zeller, M.; Papish, E. T., Transfer Hydrogenation in Water via a Ruthenium Catalyst with OH Groups near the Metal Center on a bipy Scaffold. *Organometallics* **2011**, 30 (23), 6339-6342.
23. Almeida Lenero, K. Q.; Guari, Y.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Donnadieu, B.; Sabo-Etienne, S.; Chaudret, B.; Lutz, M.; Spek, A. L., Heterolytic activation of dihydrogen by platinum and palladium complexes. *Dalton Transactions* **2013**, 42 (18), 6495-6512.
24. Grotjahn, D. B.; Larsen, C. R.; Gustafson, J. L.; Nair, R.; Sharma, A., Extensive Isomerization of Alkenes Using a Bifunctional Catalyst: An Alkene Zipper. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129 (31), 9592-9593.
25. Appleby, T.; Derek Woollins, J., Inorganic backbone phosphines. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, 235 (1–2), 121-140.
26. Stephenson, T. A.; Wilkinson, G., New complexes of ruthenium (II) and (III) with triphenylphosphine, triphenylarsine, trichlorostannate, pyridine and other ligands. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **1966**, 28 (4), 945-956.

27. Treichel, P. M., A Review of: "PHOSPHINE, ARSINE, AND STIBINE COMPLEXES OF THE TRANSITION ELEMENTS. C. A. McAuliffe and W. Levason, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam, The Netherlands, 1979, 546 pp, \$84.50". *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* **1979**, 9 (5), 507-508.
28. Bhattacharyya, P.; Woollins, J. D., Bis(diphenylphosphino)amine and related chemistry. *Polyhedron* **1995**, 14 (23–24), 3367-3388.
29. Kühl, O., *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy: A Concise Introduction for the Synthetic Organic and Organometallic Chemist*. Springer: 2008.
30. Broomfield, L. M.; Wu, Y.; Martin, E.; Shafir, A., Phosphino-amine (PN) Ligands for Rapid Catalyst Discovery in Ruthenium-Catalyzed Hydrogen-Borrowing Alkylation of Anilines: A Proof of Principle. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, 357 (16-17), 3538-3548.
31. Biricik, N.; Durap, F.; Kayan, C.; Gümgüm, B.; Gürbüz, N.; Özdemir, .; Ang, W. H.; Fei, Z.; Scopelliti, R., Synthesis of new aminophosphine complexes and their catalytic activities in C–C coupling reactions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2008**, 693 (16), 2693-2699.
32. Boaz, N. W.; Ponasik Jr, J. A.; Large, S. E., Ruthenium complexes of phosphine-aminophosphine ligands. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (24), 4033-4035.
33. Kayan, C.; Meric, N.; Aydemir, M.; Baysal, A.; Elma, D.; Ak, B.; ahin, E.; Gürbüz, N.; Özdemir, ., Ruthenium, rhodium and iridium complexes of the furfuryl-2-(N-diphenylphosphino)methylamine ligand: Molecular structure and catalytic activity. *Polyhedron* **2012**, 42 (1), 142-148.
34. Aucott, S. M.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D., Synthesis, Structure and Properties of New Pyridylaminophosphine Complexes. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1997**, 124 (1), 473-476.
35. Yang, Y.; Gurnham, J.; Liu, B.; Duchateau, R.; Gambarotta, S.; Korobkov, I., Selective Ethylene Oligomerization with Chromium Complexes Bearing Pyridine–Phosphine Ligands: Influence of Ligand Structure on Catalytic Behavior. *Organometallics* **2014**, 33 (20), 5749-5757.
36. Shaikh, Y.; Gurnham, J.; Albahily, K.; Gambarotta, S.; Korobkov, I., Aminophosphine-Based Chromium Catalysts for Selective Ethylene Tetramerization. *Organometallics* **2012**, 31 (21), 7427-7433.
37. Lee, K. H.; Napoline, J. W.; Bezpalko, M. W.; Foxman, B. M.; Thomas, C. M., Probing substituent effects in phosphinoamine ligands using Mo(CO)₅L complexes. *Polyhedron* **2015**, 87 (0), 354-360.
38. Ogawa, T.; Kajita, Y.; Wasada-Tsutsui, Y.; Wasada, H.; Masuda, H., Preparation, Characterization, and Reactivity of Dinitrogen Molybdenum Complexes with

Bis(diphenylphosphino)amine Derivative Ligands that Form a Unique 4-Membered P–N–P Chelate Ring. *Inorganic Chemistry* **2013**, 52 (1), 182-195.

39. Aucott, S. M.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D., The co-ordination chemistry of 2-(diphenylphosphinoamino)pyridine. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2000**, (15), 2559-2575.

40. Aydemir, M.; Baysal, A.; Meric, N.; Kayan, C.; Gümgüm, B.; Özkar, S.; Şahin, E., Organometallic ruthenium, rhodium and iridium complexes containing a P-bound thiophene-2-(N-diphenylphosphino)methylamine ligand: Synthesis, molecular structure and catalytic activity. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, 696 (13), 2584-2588.

41. Aydemir, M.; Baysal, A., Cationic and neutral ruthenium(II) complexes containing both arene or Cp* and functionalized aminophosphines. Application to hydrogenation of aromatic ketones. *Journal of Organometallic Chemistry* **2010**, 695 (23), 2506-2511.

42. Aguiar, I. d.; Tavares, A.; Roveda Jr, A. C.; da Silva, A. C. H.; Marino, L. B.; Lopes, É. O.; Pavan, F. R.; Lopes, L. G. F.; Franco, D. W., Antitubercular activity of Ru (II) isoniazid complexes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2015**, 70 (0), 45-54.

43. Barbosa, M. I. F.; Corrêa, R. S.; Pozzi, L. V.; Lopes, É. d. O.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Ellena, J.; Machado, S. d. P.; Poelhsitz, G. V.; Batista, A. A., Ruthenium(II) complexes with hydroxypyridinecarboxylates: Screening potential metallodrugs against Mycobacterium tuberculosis. *Polyhedron* **2015**, 85 (0), 376-382.

44. Pavan, F. R.; Poelhsitz, G. V.; Barbosa, M. I. F.; Leite, S. R. A.; Batista, A. A.; Ellena, J.; Sato, L. S.; Franzblau, S. G.; Moreno, V.; Gambino, D.; Leite, C. Q. F., Ruthenium(II) phosphine/diimine/picolinate complexes: Inorganic compounds as agents against tuberculosis. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46 (10), 5099-5107.

45. Reedijk, J., Metal-Ligand Exchange Kinetics in Platinum and Ruthenium Complexes SIGNIFICANCE FOR EFFECTIVENESS AS ANTICANCER DRUGS. *Platinum Metals Review* **2008**, 52 (1), 2-11.

46. Anchuri, S. S.; Thota, S.; Bongoni, R. N.; Yerra, R.; Reddy, R. N.; Dhulipala, S., Antimicrobial and Antimalarial Activity of Novel Synthetic Mononuclear Ruthenium(II) Compounds. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2013**, 60 (2), 153-159.

47. Sánchez-Delgado, R. A.; Anzellotti, A., Metal complexes as chemotherapeutic agents against tropical diseases: trypanosomiasis, malaria and leishmaniasis. *Mini Reviews In Medicinal Chemistry* **2004**, 4 (1), 23-30.

48. Cacita, N.; Possato, B.; da Silva, C. F. N.; Paulo, M.; Formiga, A. L. B.; Bendhack, L. M.; Nikolaou, S., Investigation of a novel trinuclear μ -oxo ruthenium complex as a potential nitric oxide releaser for biological purposes. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, 429 (0), 114-121.

49. Marchesi, M.; Cicillini, S.; Prazias, A.; Bendhack, L.; Batista, A.; da Silva, R., Chemical mechanism of controlled nitric oxide release from trans-[RuCl([15]aneN₄)NO](PF₆)₂ as a vasorelaxant agent. *Transition Met Chem* **2012**, 37 (5), 475-479.
50. Munhoz, F. C.; Potje, S. R.; Pereira, A. C.; Daruge, M. G.; da Silva, R. S.; Bendhack, L. M.; Antoniali, C., Hypotensive and vasorelaxing effects of the new NO-donor [Ru(terpy)(bdq)NO⁺]³⁺ in spontaneously hypertensive rats. *Nitric Oxide* **2012**, 26 (2), 111-117.
51. Pettinari, R.; Pettinari, C.; Marchetti, F.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Bonfili, L.; Cuccioloni, M.; Mozzicafreddo, M.; Cecarini, V.; Angeletti, M.; Nabissi, M.; Eleuteri, A. M., Arene–Ruthenium(II) Acylpyrazolonato Complexes: Apoptosis-Promoting Effects on Human Cancer Cells. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 57 (11), 4532-4542.
52. Martínez-Alonso, M.; Busto, N.; Jalón, F. A.; Manzano, B. R.; Leal, J. M.; Rodríguez, A. M.; García, B.; Espino, G., Derivation of Structure–Activity Relationships from the Anticancer Properties of Ruthenium(II) Arene Complexes with 2-Aryldiazole Ligands. *Inorganic Chemistry* **2014**, 53 (20), 11274-11288.
53. Tomšík, P.; Muthná, D.; ezá ová, M.; Mi uda, S.; mielová, J.; Hroch, M.; Endlicher, R.; ervinková, Z.; Rudolf, E.; Hann, S.; Stíbal, D.; Therrien, B.; Süß-Fink, G., [(p-MeC₆H₄Pri)₂Ru₂(SC₆H₄-p-But)₃]Cl (diruthenium-1), a dinuclear arene ruthenium compound with very high anticancer activity: An in vitro and in vivo study. *Journal of Organometallic Chemistry* **2015**, 782 (0), 42-51.
54. Pettinari, R.; Marchetti, F.; Pettinari, C.; Petrini, A.; Scopelliti, R.; Clavel, C. M.; Dyson, P. J., Synthesis, Structure, and Antiproliferative Activity of Ruthenium(II) Arene Complexes with N,O-Chelating Pyrazolone-Based -Ketoamine Ligands. *Inorganic Chemistry* **2014**, 53 (24), 13105-13111.
55. Gras, M.; Therrien, B.; Suss-Fink, G.; Zava, O.; Dyson, P. J., Thiophenolato-bridged dinuclear arene ruthenium complexes: a new family of highly cytotoxic anticancer agents. *Dalton Transactions* **2010**, 39 (42), 10305-10313.
56. Lv, G.; Guo, L.; Qiu, L.; Yang, H.; Wang, T.; Liu, H.; Lin, J., Lipophilicity-dependent ruthenium N-heterocyclic carbene complexes as potential anticancer agents. *Dalton Transactions* **2015**.
57. Kauffman, G. B.; Pentimalli, R.; Doldi, S.; Hall, M. D., Michele Peyrone (1813-1883), Discoverer of Cisplatin. *Platinum Metals Review* **2010**, 54 (4), 250-256.
58. Allardyce, C. S.; Dorcier, A.; Scolaro, C.; Dyson, P. J., Development of organometallic (organo-transition metal) pharmaceuticals. *Applied Organometallic Chemistry* **2005**, 19 (1), 1-10.

59. Hannon, M. J., Metal-based anticancer drugs: From a past anchored in platinum post-genomic future and biology. *Pure and Applied Chemistry* **2007**, 79 (12), 2243-2261.
60. Kostova, I., Ruthenium complexes as anticancer agents. *Current Medicinal Chemistry* **2006**, 13 (9), 1085-1107.
61. Lippert, B., Uses of Metal Compounds in Medicine. In *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Elsevier: 2013.
62. *Metallopharmaceuticals I - DNA Interactions*. Springer Berlin Heidelberg: 1999; Vol. 1.
63. Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Crisponi, G.; Zoroddu, M. A., Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 284 (0), 329-350.
64. Page, S., Ruthenium compounds as anticancer agents. *Education in Chemistry* **2012**, 26-29.
65. Lentz, F.; Drescher, A.; Lindauer, A.; Henke, M.; Hilger, R. A.; Hartinger, C. G.; Scheulen, M. E.; Dittrich, C.; Keppler, B. K.; Jaehde, U.; Research-EWIV, i. c. w. C. E. S. f. A. D., Pharmacokinetics of a novel anticancer ruthenium complex (KP1019, FFC14A) in a phase I dose-escalation study. *Anti-Cancer Drugs* **2009**, 20 (2), 97-103.
66. Yan, Y. K.; Melchart, M.; Habtemariam, A.; Sadler, P. J., Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes. *Chemical Communications* **2005**, (38), 4764-4776.
67. Morris, R. E.; Aird, R. E.; del Socorro Murdoch, P.; Chen, H.; Cummings, J.; Hughes, N. D.; Parsons, S.; Parkin, A.; Boyd, G.; Jodrell, D. I.; Sadler, P. J., Inhibition of Cancer Cell Growth by Ruthenium(II) Arene Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, 44 (22), 3616-3621.
68. Mebi, C. A.; Frost, B. J., Effect of pH on the Biphasic Catalytic Hydrogenation of Benzylidene Acetone Using CpRu(PTA)₂H. *Organometallics* **2005**, 24 (10), 2339-2346.
69. Renfrew, A. K.; Phillips, A. D.; Egger, A. E.; Hartinger, C. G.; Bosquain, S. S.; Nazarov, A. A.; Keppler, B. K.; Gonsalvi, L.; Peruzzini, M.; Dyson, P. J., Influence of Structural Variation on the Anticancer Activity of RAPTA-Type Complexes: ptn versus pta. *Organometallics* **2009**, 28 (4), 1165-1172.
70. Souza, M. V. N. d.; Vasconcelos, T. R. A., Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. *Química Nova* **2005**, 28, 678-682.
71. Frederico S. C. Branco; Angelo C. Pinto; Boechat, N., A Química Medicinal de Novas Moléculas em Fase Clínica para o Tratamento da Tuberculose *Revista Virtual de Química* **2012**, 4.
72. *Global Tuberculosis Report*, World Health Organization: 2015.

73. Sousa, E. H. S.; Basso, L. A.; Santos, D. S.; Diógenes, I. C. N.; Longhinotti, E.; França Lopes, L. G.; Sousa Moreira, Í., Isoniazid metal complex reactivity and insights for a novel anti-tuberculosis drug design. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2011**, *17* (2), 275-283.
74. Sousa, E. H. S.; de Mesquita Vieira, F. G.; Butler, J. S.; Basso, L. A.; Santiago, D. S.; Diógenes, I. C. N.; Lopes, L. G. d. F.; Sadler, P. J., [Fe(CN)₅(isoniazid)]³⁻: An iron isoniazid complex with redox behavior implicated in tuberculosis therapy. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2014**, *140*, 236-244.
75. Andrade, C. H.; Pasqualoto, K. F. M.; Zaim, M. H.; Ferreira, E. I., Abordagem racional no planejamento de novos tuberculostáticos: inibidores da InhA, enoil-ACP redutase do M. tuberculosis. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2008**, *44*, 167-179.
76. Pivetta, M., Ferro na tuberculose. *Revista FAPESP* **2004**.
77. Allan, J. R.; Baillie, G. M.; Baird, N. D., SOME FIRST ROW TRANSITION METAL COMPLEXES OF ISONIAZID. *Journal of Coordination Chemistry* **1984**, *13* (2), 83-88.
78. Barbosa, M. I. F.; Corrêa, R. S.; Pozzi, L. V.; Lopes, É. d. O.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Ellena, J.; Machado, S. d. P.; Poelhsitz, G. V.; Batista, A. A., Ruthenium(II) complexes with hydroxypyridinecarboxylates: Screening potential metallodrugs against Mycobacterium tuberculosis. *Polyhedron* **2015**, *85*, 376-382.
79. Aguiar, I. d.; Tavares, A.; Roveda Jr, A. C.; da Silva, A. C. H.; Marino, L. B.; Lopes, É. O.; Pavan, F. R.; Lopes, L. G. F.; Franco, D. W., Antitubercular activity of Ru (II) isoniazid complexes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2015**, *70*, 45-54.
80. Wilfred L. F. Armarego, C. L. L. C., *Purification of Laboratory Chemicals*. Fourth edition ed.; Butterworth-Heinemann: 2003.
81. Bennett, M. A.; Huang, T. N.; Matheson, T. W.; Smith, A. K.; Ittel, S.; Nickerson, W., 16. (6-Hexamethylbenzene)Ruthenium Complexes. In *Inorganic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc.: 2007; pp 74-78.
82. Bennett, M. A. H., T. N.; Matheson, T. W. , Smith, A. K, "(6-Hexamethylbenzene)ruthenium Complexes". 1982; Vol. 21.
83. Gómez-Benitez, V.; Olvera-Mancilla, J.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D., High yield carbonylation of [RuCl₂(PPh₃)₃] using dimethylformamide (DMF) as convenient source of CO. The X-ray crystal structure of [RuCl₂(CO)(DMF)(PPh₃)₂]. *Journal of Molecular Structure* **2004**, *689* (1–2), 137-141.
84. Hallman, P. S.; Stephenson, T. A.; Wilkinson, G., Tetrakis(triphenylphosphine)dichlororuthenium(II) and Tris(triphenylphosphine)dichlororuthenium(II). In *Inorganic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc.: 2007; pp 237-240.

85. Aguirre, P. A.; Lagos, C. A.; Moya, S. A.; Zuniga, C.; Vera-Oyarce, C.; Sola, E.; Peris, G.; Bayon, J. C., Methoxycarbonylation of olefins catalyzed by palladium complexes bearing P,N-donor ligands. *Dalton Transactions* **2007**, (46), 5419-5426.
86. Palomino, J.-C.; Martin, A.; Camacho, M.; Guerra, H.; Swings, J.; Portaels, F., Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2002**, 46 (8), 2720-2722.
87. Wang, Y.; Li, Z.; Zeng, X.; Wang, X.; Zhan, C.; Liu, Y.; Zeng, X.; Luo, Q.; Liu, X., Synthesis and characterisation of three diiron tetracarbonyl complexes related to the diiron centre of [FeFe]-hydrogenase and their protonating, electrochemical investigations. *New Journal of Chemistry* **2009**, 33 (8), 1780-1789.
88. Song, K.; Gao, H.; Liu, F.; Pan, J.; Guo, L.; Zai, S.; Wu, Q., Syntheses, Structures, and Catalytic Ethylene Oligomerization Behaviors of Bis(phosphanyl)aminenickel(II) Complexes Containing N-Functionalized Pendant Groups. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2009**, 2009 (20), 3016-3024.
89. Olbert, D.; Kalisch, A.; Herzer, N.; Görls, H.; Mayer, P.; Yu, L.; Reiher, M.; Westerhausen, M., Syntheses of N-(Diphenylphosphanyl)-2-pyridylmethylaniline and Its Use as a Ligand in Magnesium and Zinc Complexes. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **2007**, 633 (5-6), 893-902.
90. Fei, Z.; P unescu, E.; Ang, W. H.; Scopelliti, R.; Dyson, P. J., Phosphorylation of Diaminopyridines: Synthesis of a Compound Containing Both a Diphosphinoamine (P–N–P) and an Iminobiphosphine (N=P–P) Fragment. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2014**, 2014 (10), 1745-1750.
91. Mayer, T.; Parsa, E.; Böttcher, H.-C., Synthesis of electronically and coordinatively unsaturated complexes $[\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-H})(\mu\text{-PtBu}_2)(\mu\text{-L}_2)]$ (L_2 = biphosphanes). *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, 696 (21), 3415-3420.
92. Liu, X.-F.; Xu, W.-H.; Li, H., N,N-Bis(diphenylphosphanyl)benzylamine. *Acta Crystallographica Section E* **2011**, 67 (2), o370.
93. Bollmann, A.; Blann, K.; Dixon, J. T.; Hess, F. M.; Killian, E.; Maumela, H.; McGuinness, D. S.; Morgan, D. H.; Neveling, A.; Otto, S.; Overett, M.; Slawin, A. M. Z.; Wasserscheid, P.; Kuhlmann, S., Ethylene Tetramerization: A New Route to Produce 1-Octene in Exceptionally High Selectivities. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126 (45), 14712-14713.
94. Gallo, V.; Mastorilli, P.; Nobile, C. F.; Braunstein, P.; Englert, U., Chelating versus bridging bonding modes of N-substituted bis(diphenylphosphanyl)amine ligands in Pt complexes and Co_2Pt clusters. *Dalton Transactions* **2006**, (19), 2342-2349.

95. Aydemir, M.; Baysal, A., Ruthenium-catalyzed transfer hydrogenation of aromatic ketones with aminophosphine or bis(phosphino)amine ligands derived from isopropyl substituted anilines. *Polyhedron* **2010**, 29 (4), 1219-1224.
96. Aydemir, M.; Baysal, A.; Özkar, S.; Yıldırım, L. T., trans- and cis-Ru(II) aminophosphine complexes: Syntheses, X-ray structures and catalytic activity in transfer hydrogenation of acetophenone derivatives. *Inorganica Chimica Acta* **2011**, 367 (1), 166-172.
97. Balakrishna, M. S.; Panda, R.; Mague, J. T., Synthesis, structures, spectroscopic and electrochemical studies of Ru(II) complexes containing bis(phosphino)amine ligands.: Crystal and molecular structures of trans-[RuCl₂(Ph₂PN(Me)PPh₂- P, P)₂] and trans-[RuCl₂(Ph₂PN(ⁱPr)PPh₂- P, P)₂]. *Polyhedron* **2003**, 22 (4), 587-593.
98. Matos, R. M.; Costa, R. F. F. d.; Knupp, V. F.; Silva, J. A. D.; Passos, B. F. T., Syntheses and ³¹P NMR studies of transition metal complexes containing derivatives of dioxaphospholane and dioxaphosphorinane. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2000**, 11, 311-316.
99. Chakravarty, A. R.; Cotton, F. A.; Schwotzer, W., New preparations and molecular structures of cis-MCl₂(Ph₂PCH₂PPh₂)₂, M = Ru, Os and trans-RuCl₂(Ph₂PCH₂PPh₂)₂. *Inorganica Chimica Acta* **1984**, 84 (2), 179-185.
100. Olmstead, M. M.; Maisonhat, A.; Farr, J. P.; Balch, A. L., Chelating 2-(diphenylphosphino)pyridine. Synthesis and structure of dichlorodicycarbonyl[2-(diphenylphosphino)pyridine]ruthenium(II). *Inorganic Chemistry* **1981**, 20 (12), 4060-4064.
101. McFarlane, W., Paul S. Pregosin NMR in Organometallic Chemistry Wiley-VCH, April 2012, 406 pp. ISBN: 978-3-527-33013-3. *Applied Organometallic Chemistry* **2013**, 27 (8), 499-499.
102. Kayan, C.; Biricik, N.; Aydemir, M., Aminophosphine ligands: synthesis, coordination chemistry, and activity of their palladium(II) complexes in Heck and Suzuki cross-coupling reactions. *Transition Met Chem* **2011**, 36 (5), 513-520.
103. Aydemir, M.; Durap, F.; Baysal, A.; Akba, O.; Gümgüm, B.; Özkar, S.; Yıldırım, L. T., Synthesis and characterization of new bis(diphenylphosphino)aniline ligands and their complexes: X-ray crystal structure of palladium(II) and platinum(II) complexes, and application of palladium(II) complexes as pre-catalysts in Heck and Suzuki cross-coupling reactions. *Polyhedron* **2009**, 28 (12), 2313-2320.
104. Ma, E. S. F.; Patrick, B. O.; James, B. R., Reactions of phenylacetylene and p-tolylacetylene with a five-coordinate Rull complex. *Inorganica Chimica Acta* **2013**, 408, 126-130.
105. Geary, W. J., CITATION CLASSIC - THE USE OF CONDUCTIVITY MEASUREMENTS IN ORGANIC-SOLVENTS FOR THE CHARACTERIZATION OF

COORDINATION-COMPOUNDS. *Current Contents/Physical Chemical & Earth Sciences* **1981**, (13), 18-18.

106. Kaim, W.; Reinhardt, R.; Sieger, M., Chemical and Electrochemical Generation of Hydride-Forming Catalytic Intermediates (bpy)M(CnRn): M = Rh, Ir (n = 5); M = Ru, Os (n = 6). Coordinatively Unsaturated Ground State Models of MLCT Excited States? *Inorganic Chemistry* **1994**, 33 (20), 4453-4459.

107. Smith, P. D.; Wright, A. H., Synthesis and structure of a chelating arene–ruthenium complex [RuCl₂(PPh₂(CH₂)₃-⁶-C₆H₅)]. *Journal of Organometallic Chemistry* **1998**, 559 (1–2), 141-147.

108. Collomb-Dunand-Sauthier, M.-N.; Deronzier, A.; Ziessel, R., Photochemical reactivity of [RuII(L)(CO)₂Cl₂] and [Me₄N] [RuII(L)(CO)Cl₃] (L = 2,2-bipyridine or 4,4-di(isopropoxycarbonyl)-2,2-bipyridine) in CH₃CN and the redox properties of the resulting new complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **1993**, 444 (1–2), 191-198.

109. Anderegg, G., Pyridinderivate als Komplexbildner IX Die Stabilitätskonstanten von Komplexen mit (a) 2-aminomethyl-pyridin, (b) 6-methyl-2-aminomethyl-pyridin, (c) 2-pyridylhydrazin, (d) 2,2-dipyridylamin und (e) 1-(-pyridylmethylen)-2-(-pyridyl)-hydrazin. *Helvetica Chimica Acta* **1971**, 54 (2), 509-512.

110. Hall, H. K., Correlation of the Base Strengths of Amines¹. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, 79 (20), 5441-5444.

111. Braude, E. A.; Nachod, F. C., *Determination of Organic Structures by Physical Methods*. Academic Press: 1955.

112. Del Zotto, A.; Greco, C.; Baratta, W.; Siega, K.; Rigo, P., Transfer Hydrogenation Reactions Catalyzed by Free or Silica-Immobilized [RuCl₂(ampy){^RN(CH₂PPh₂)₂}] Complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007**, 2007 (18), 2909-2916.

113. Abdur-Rashid, K.; Faatz, M.; Lough, A. J.; Morris, R. H., Catalytic Cycle for the Asymmetric Hydrogenation of Prochiral Ketones to Chiral Alcohols: Direct Hydride and Proton Transfer from Chiral Catalysts *trans*-Ru(H)₂(diphosphine)(diamine) to Ketones and Direct Addition of Dihydrogen to the Resulting Hydridoamido Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123 (30), 7473-7474.

114. Kumar, M.; DePasquale, J.; White, N. J.; Zeller, M.; Papish, E. T., Ruthenium Complexes of Triazole-Based Scorpionate Ligands Transfer Hydrogen to Substrates under Base-Free Conditions. *Organometallics* **2013**, 32 (7), 2135-2144.

115. Chang, Y.-H.; Leu, W.-J.; Datta, A.; Hsiao, H.-C.; Lin, C.-H.; Guh, J.-H.; Huang, J.-H., Catalytic transfer hydrogenation and anticancer activity of arene-ruthenium compounds incorporating bi-dentate precursors. *Dalton Transactions* **2015**, 44 (36), 16107-16118.

116. Lv, G.; Guo, L.; Qiu, L.; Yang, H.; Wang, T.; Liu, H.; Lin, J., Lipophilicity-dependent ruthenium N-heterocyclic carbene complexes as potential anticancer agents. *Dalton Transactions* **2015**, 44 (16), 7324-7331.
117. Ivanovi , I.; Jovanovi , K. K.; Gligorijevi , N.; Radulovi , S.; Arion, V. B.; Sheweshein, K. S. A. M.; Teši , Ž. L.; Grguri -Šipka, S., Ruthenium(II)–arene complexes with substituted picolinato ligands: Synthesis, structure, spectroscopic properties and antiproliferative activity. *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, 749 (0), 343-349.
118. Grguri -Šipka, S.; Ivanovi , I.; Raki , G.; Todorovi , N.; Gligorijevi , N.; Radulovi , S.; Arion, V. B.; Keppler, B. K.; Teši , Ž. L., Ruthenium(II)–arene complexes with functionalized pyridines: Synthesis, characterization and cytotoxic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (3), 1051-1058.
119. Golfeto, C. C.; Poelhsitz, G. V.; Selistre-de-Araújo, H. S.; Araujo, M. P. d.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Lopes, L. G. L.; Moreira, I. S.; Batista, A. A., Synthesis, characterization and cytotoxic activities of the $[\text{RuCl}_2(\text{NO})(\text{dppp})(\text{L})]\text{PF}_6$ complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2010**, 104 (5), 489-495.
120. Tuberculosis Drug Screening, P., Search for New Drugs for Treatment of Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2001**, 45 (7), 1943-1946.
121. Hale, L. V. A.; McGarry, K. A.; Ringgold, M. A.; Clark, T. B., Role of Hemilabile Diamine Ligands in the Amine-Directed C–H Borylation of Arenes. *Organometallics* **2015**, 34 (1), 51-55.
122. Frank, N.; Hanau, K.; Langer, R., Metal–Ligand Cooperation in H_2 Activation with Iron Complexes Bearing Hemilabile Bis(diphenylphosphino)amine Ligands. *Inorganic Chemistry* **2014**.
123. Garrou, P. E., .DELTA.R-ring contributions to phosphorus-31 NMR parameters of transition-metal-phosphorus chelate complexes. *Chemical Reviews* **1981**, 81 (3), 229-266.

ANEXO 1 – Informações Acadêmicas

Disciplinas Realizadas durante o doutorado:

Disciplina	Créditos	Conceito
Seminários C – CQ 794	1	A
Seminários C – CQ 795	1	A
Prática de Docência	1	A
Prática de Docência	1	A
Tópicos Especiais em Química III – RMN Aplicada a Sistemas Inorgânicos – CQ 782	6	A
Introdução ao Estudo de Catálise	4	A
Transferência Eletrônica	4	A

ANEXO 2 – Produção Científica

2.1. Artigos

(1) da Silva, Juliana P. ; Caetano, Fabio R. ; Cavarzan, Deividi A. ; Fagundes, Francisco D. ; Romualdo, Lincoln L. ; ELLENA, Javier; Jaworska, Maria ; Lodowski, Piotr ; Barison, Andersson ;de Araujo, Márcio P.; de ARAUJO, M. P. ou Araujo, M.P.. fac-/mer-[RuCl₃(NO)(P N)] (P N=[o-(N,N-dimethylamino)phenyl]diphenylphosphine): Synthesis, characterization and DFT calculations. **Inorganica Chimica Acta**, p. 8-18, **2011**

(2) Fagundes, Francisco D.; **da Silva, Juliana P.**; Veber, Clebson L.; Barison, Andersson; Pinheiro, Carlos B.; Back, Davi F.; de Sousa, Jackson R.; de Araujo, Márcio P. Ruthenium-carbonyl complexes with P/O or P/N donor ligands: Effect of the chelate ring size and donor atom. **Polyhedron**, p. 207-215, **2012**.

(3) Bogado, André L.; Carlos, Rose M.; Daólio, Cristina; Ferreira, Antonio G. ; Neumann, Miguel G. ; Rominger, Frank ; Machado, Sergio P. ; **da Silva, Juliana P.**; de Araujo, Márcio P.; Batista, Alzir A.. Observation of vinylidene emission in mixed phosphine/diimine complexes of Ru(II) at room temperature in solution. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 696, p. 4184-4190, **2012**.

(4) da Silva, Juliana P.; LORDELLO, LEONARDO D. ; DE OLIVEIRA, ALFREDO R. M. ; Back, Davi F.; de Araujo, Márcio P. Ruthenium nitrosyl complexes [RuCl₃(NO)(P-N)] bearing an oxazoline-derived P-N ligand (PHOX). **Transition Metal Chemistry** (Weinheim), v. 40, p. 363-370, **2015**.

(5) da SILVA, J. P.; FAGUNDES, F. D. ; Back, D.F. ; ELLENA, Javier ; JAMES, Brian R ; de araujo, M. P. Studies on the Ru(II) monocationic complexes [RuCl₂(NO)P-N)(PR₃)]PF₆, where P-N=o-diphenylphosphino-N,N-dimethylaniline, and R=Ph and p-X-C₆H₄ (X=OMe, Me, F). **Inorganica Chimica Acta** (aceito para publicação), **2015**.

2.2. Congressos

(1) Participação no XIX Encontro de Química da Região Sul –Tubarão - RS, de 7 a 9 de novembro de 2012. Apresentação do pôster intitulado: **Síntese e caracterização de complexos com fórmula geral $[\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})]$ e $[\text{RuCl}(\textit{p}\text{-cimeno})(\text{N-N})]$.**

(2) Participação no 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC-XIX), Ottawa Convention Center , Julho de 2014. Apresentação do poster intitulado: “ **$[\text{Ru}(\textit{6}\text{-p-cym})\text{Cl}(\text{P-N-P})]^+$ catalysts for transfer hydrogenation of ketones: *Assessing the pyridine nitrogen effect*”.**

APÊNDICE

Tabela 13 - Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo *cis*-[RuCl₂(CO)(P-PPy)(PPh₃)].

Fórmula empírica	C ₄₉ H ₄₁ Cl ₂ N ₂ OP ₃ Ru
Massa molar	938,72
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P21/n
Dimensões da cela unitária	a = 10,3744(3) Å = 90° b = 21,0806(6) Å = 97,767(2)° c = 20,1707(6) Å = 90°
Volume	4370,8(2) Å ³
Z, densidade calculada	4, 1,427 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0,630 mm ⁻¹
F(000)	1920
Dimensões do cristal	0,617 x 0,224 x 0,198 mm
Intervalo de θ para a coleta de dados	1,93 to 27,19°
Faixa de índices	-13 h 12, -27 k 27, -25 l 21
Reflexões coletadas/ independentes	59040 / 9657 [R(int) = 0,0416]
Coleta até $\theta = 27,19^\circ$	99,1 %
Correção de absorção	Gaussian
Max. e min. de transmissão	0,9267 e 0,8314
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Índices R Finais [I > 2 σ (I)]	R1 = 0,0323, wR2 = 0,0726
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0464, wR2 = 0,0788
Maiores picos de difração e cavidade	0,588 e -0,333 e.Å ⁻³

Tabela 14 - Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo trans-[RuCl₂(P-N^{CH₂Ph}-P)₂]

Fórmula empírica	C ₃₁ H ₂₇ ClNP ₂ Ru _{0,50}
Massa molar	561,46
Temperatura	297(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1
Dimensões da cela unitária	a = 11,170(5) Å = 111,815(15)° b = 11,409(5) Å = 99,248° c = 12,573(5) Å = 108,24(2)°
Volume	1341,3(10) Å ³
Z, densidade calculada	2, 1,390 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0,553 mm ⁻¹
F(000)	578
Dimensões do cristal	0,287 x 0,201 x 0,112 mm
Intervalo de θ para a coleta de dados	2,37 a 30,53°
Faixa de índices	-15 h 15, -16 k 13, -17 l 17
Reflexões coletadas/ independentes	63237 / 8176 [R(int) = 0,0364]
Coleta até $\theta = 30,54^\circ$	99,8 %
Correção de absorção	Semi-empírico a partir de equivalentes
Max. e min. de transmissão	0,8622 e 0,8271
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Índices R Finais [I > 2 (I)]	R1 = 0,0284, wR2 = 0,0629
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0381, wR2 = 0,0665
Maiores picos de difração e cavidade	0,374 and -0,434 e.Å ⁻³

Tabela 15 - Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo [RuCl(η^6 -*p*-cimeno)(P-N^{CH₂py}-P)]BF₄ (1a.PF₆)

Fórmula empírica	C ₄₀ H ₄₀ ClF ₆ N ₂ P ₃ Ru
Massa molar	892,17
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinic, P-1
Dimensões da cela unitária	a = 10,6394 (3) Å = 84,287 (1)° b = 12,3708 (3) Å = 89,016 (1)° c = 15,6032 (4) Å = 81,740 (1)°
Volume	2022,25 (9) Å ³
Z, densidade calculada	2, 1,465 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0,631 mm ⁻¹
F(000)	908
Dimensões do cristal	0,766 × 0,525 × 0,504 mm
Intervalo de θ para a coleta de dados	1,31–27,18°
Faixa de índices	-13 h 13, -15 k 15, -20 l 19
Reflexões coletadas/ independentes	55560 / 8965 [R(int) = 0,0183]
Coleta até $\theta = 27,19^\circ$	99,6 %
Correção de absorção	Gaussian
Max. e min. de transmissão	0,8686 e 0,7927
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Índices R Finais [I>2 (I)]	R1 = 0,0318, wR2 = 0,0877
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0352, wR2 = 0,0918
Maiores picos de difração e cavidade	0,947 e -0,690 e.Å ⁻³

Tabela 16 - Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-P})]\text{BF}_4$ (1c.BF₄)

Fórmula empírica	$\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{BClF}_4\text{NP}_2\text{Ru}$
Massa molar	818,99
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	monoclínico, P21/c
Dimensões da cela unitária	$a = 18,2802 (4) \text{ Å} \quad = 90^\circ$ $b = 11,4332 (2) \text{ Å} \quad = 102,6390 (10)^\circ$ $c = 18,7011 (4) \text{ Å} \quad = 90^\circ$
Volume	3813,84 (9) Å ³
Z, densidade calculada	4, 1,426 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0,614 mm ⁻¹
F(000)	1672
Dimensões do cristal	0,275 × 0,206 × 0,129 mm
Intervalo de θ para a coleta de dados	1,14–27,18°
Faixa de índices	-23 h 23, -14 k 14, -24 l 23
Reflexões coletadas/ independentes	56119 / 8445 [R(int) = 0,0716]
Coleta até $\theta = 27,18^\circ$	99,7 %
Correção de absorção	Gaussian
Max. e min. de transmissão	0,9267 e 0,8636
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Índices R Finais [$I > 2 \sigma(I)$]	R1 = 0,0429, wR2 = 0,0912
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0816, wR2 = 0,1061
Maiores picos de difração e cavidade	0,671 e -0,545 e.Å ⁻³

Tabela 17 - Dados do cristal e refinamento da estrutura para o complexo [RuCl(η^6 -*p*-cimenol)(P-N⁺-tol-P)]BF₄ (1d.PF₆)

Fórmula empírica	C ₄₁ H ₄₁ ClF ₆ NP ₃ Ru
Massa molar	891,18
Temperatura	290(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrombico, P212121
Dimensões da cela unitária	a = 11,6128(3) (4) Å = = = 90° b = 18,1369(4) Å c = 18,9502(5) Å
Volume	3991,30(17) Å ³
Z, densidade calculada	4, 1,483 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0,639 mm ⁻¹
F(000)	1816
Dimensões do cristal	0,426 × 0,226 × 0,112 mm
Intervalo de θ para a coleta de dados	2,06–27,63°
Faixa de índices	-15 h 15, -23 k 23, -24 l 24
Reflexões coletadas/ independentes	58660 / 9273 [R(int) = 0,0411]
Coleta até $\theta = 27,63^\circ$	99,8 %
Correção de absorção	Numérico
Max. e min. de transmissão	0,7456 e 0,6973
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Índices R Finais [$I > 2 \sigma(I)$]	R1 = 0,0293, wR2 = 0,0652
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0365, wR2 = 0,0686
Maiores picos de difração e cavidade	0,351 e -0,278 e.Å ⁻³

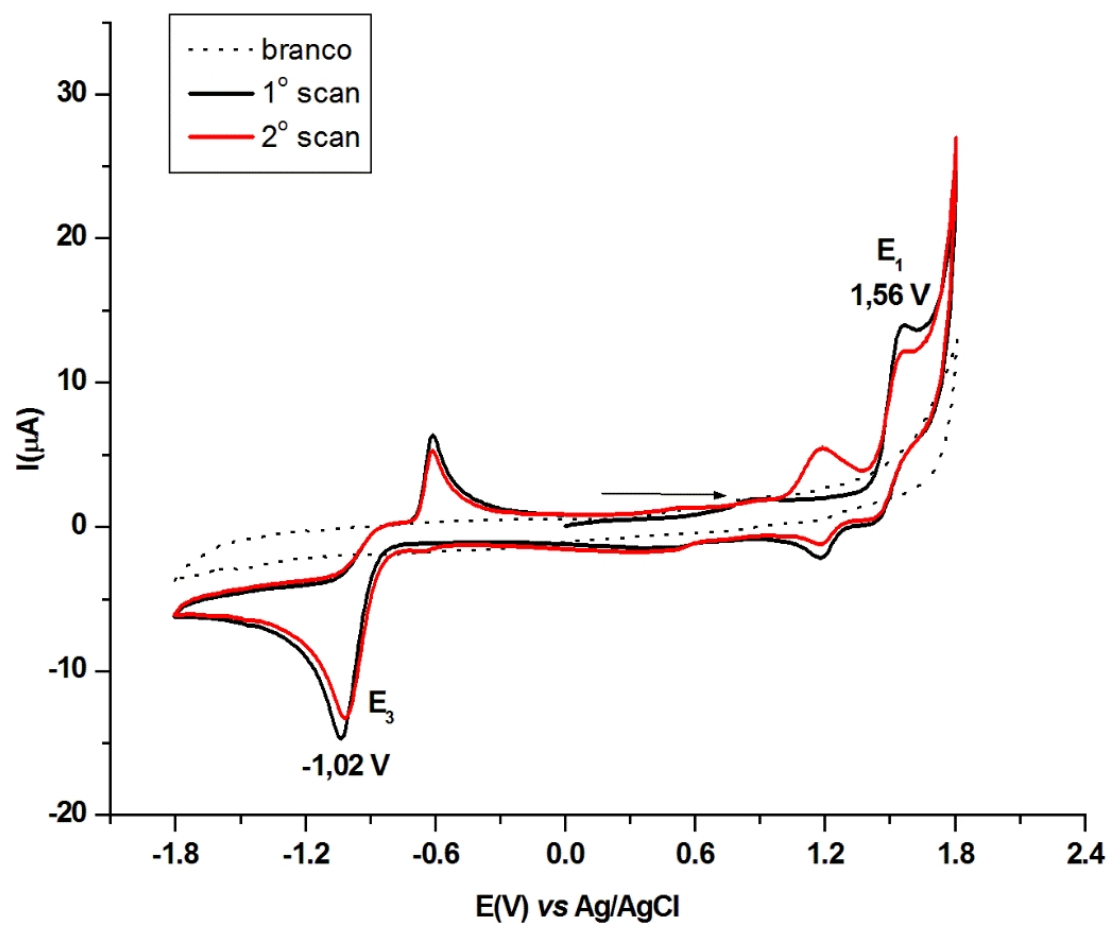


Figura 74 - Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-NCH}_2\text{Ph-P})]\text{BF}_4$ a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl , velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{ Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$.

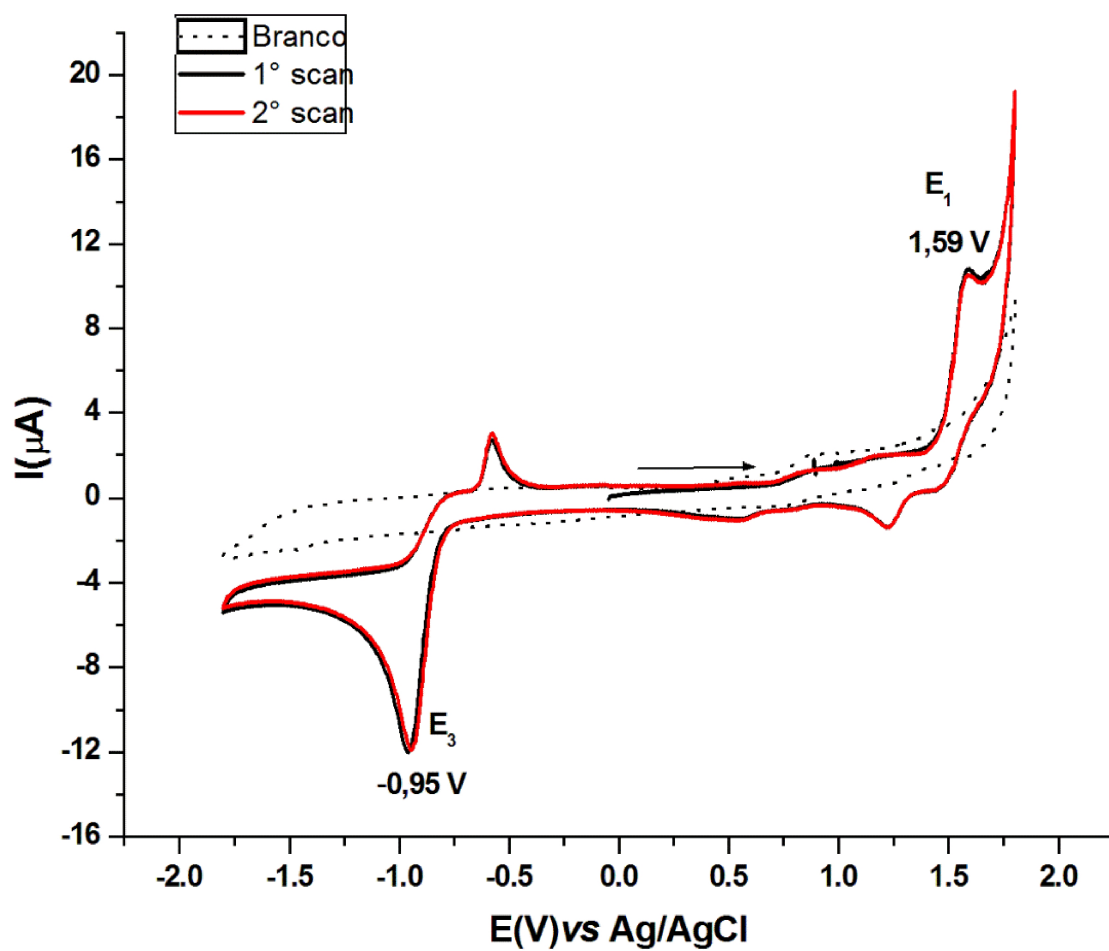


Figura 75 - Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-}\text{cimeno})(\text{P-N}^{\text{Ph}}\text{-P})]\text{BF}_4$ a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl, velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{ Fc/Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$.

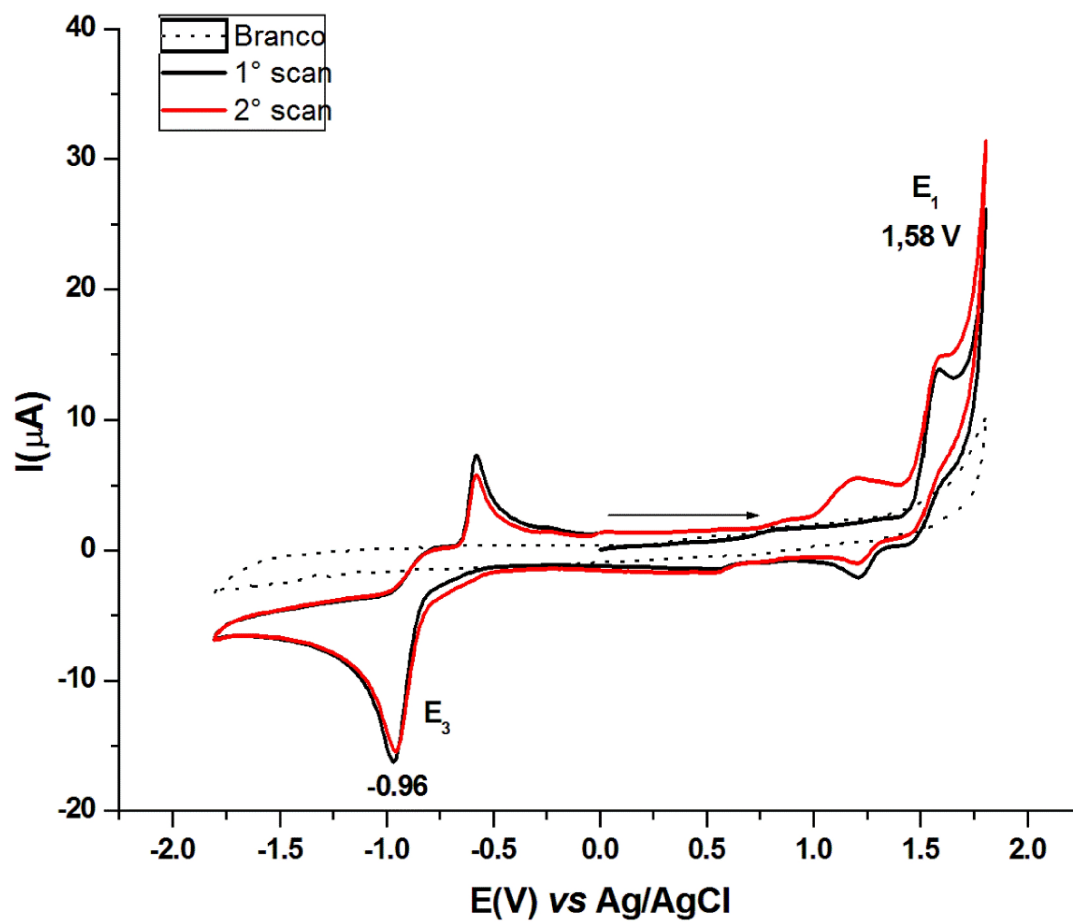


Figura 76 - Voltamograma cíclico do complexo $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{P-N}^{p\text{-tol}}\text{-P})]\text{BF}_4$ a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em PTBA $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em CH_3CN vs Ag/AgCl , velocidade de varredura 100 mV.s^{-1} . $E_{1/2} \text{Fc}/\text{Fc}^+ = 0,387 \text{ V}$.